



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS**

**Mortalidad y predictores de mortalidad en niños menores de 15 años  
que adquirieron el VIH por transmisión madre-hijo en el Paraguay.**

**GLORIA AGUILAR BARRETO**

**Vitória - ES**

**2017**

**GLORIA CELESTE AGUILAR BARRETO**

**Mortalidad y predictores de mortalidad en niños menores de 15  
años que adquirieron el VIH por transmisión madre-hijo en el  
Paraguay**

**Tesis presentada al Programa de Pos  
graduación en Doenças Infecciosas del Centro  
de Ciências da Saúde, de la Universidade  
Federal do Espírito Santo, como pre-requisito  
para la obtención del título de Doctor en  
Enfermedades Infecciosas.**

**Orientadora: Prof Dra Angelica Espinosa Miranda**

**Co-orientador: Prof. Dr. Sergio Munoz**

**VITORIA-ES**

**2017**

## **FICHA CATALOGRÁFICA**

Aguilar Barreto, Gloria Celeste. Predictores de mortalidad en niños menores de 15 años que adquirieron el VIH por transmisión madre-hijo en el Paraguay. Tesis presentada al Programa de Pos graduación en Doencas Infecciosas del Centro de Ciencias da Saúde, de la Universidade Federal do Espirito Santo, Brasil.

**i**

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Prof. Dra. Angélica Espinosa Miranda, a quien considero un icono en la investigación, un ejemplo a seguir en todos los aspectos (científico y humano) quien supo transmitir excelencia y perseverancia para la realización de este trabajo de investigación.

Al Prof. Sergio Muñoz, un excelente profesional, por la oportunidad que me dio para ampliar mis horizontes académicos y profesionales. Con su espíritu determinado, me inspiro a buscar los conocimientos y a expresar lo mejor que hay dentro mío.

Al Prof. Antonio Arbo, Jefe de Pediatría del Instituto de Medicina Tropical en Paraguay, quien me inicio en este fascinante mundo de la investigación y a quien agradezco infinitamente la oportunidad de desarrollar el espíritu de búsqueda continua del conocimiento.

A la Dra. Tania Samudio, Directora del Programa Nacional de control de vih/sida por hacer posible este trabajo y sobre todo la realización del doctorado.

A la Dra. Patricia Ovelar, Jefe del Departamento de Atención integral a niños con VIH, por el cariño y la atención a los niños.

A Pablo Franco, mi esposo, por el acompañamiento y el apoyo en estos años de arduos desafíos y oportunidades.

## SUMARIO

LISTA DE TABLAS E FIGURAS .....	vi
LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS .....	vii
RESUMEN.....	ix
ABSTRACT .....	x
1- INTRODUCCION .....	1
2- REFERENCIAL TEORICO .....	3
3- JUSTIFICACION .....	17
4- OBJETIVOS .....	18
5- MATERIAL Y METODOS .....	19
6- RESULTADOS.....	23
7- DISCUSION.....	28
8- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32

## SUMARIO TABLAS E FIGURAS

Tabla 1- Distribución por Grupo de Edades de Nuevos Diagnósticos con el VIH. Paraguay. 2016 (n=1441).....	10
Tabla 2- Distribución de los niños con infección por VIH del Paraguay de acuerdo a sus características basales, 2000 – 2014. N=302 .....	24
Tabla 3- Factores de riesgo de mortalidad en niños con VIH en el Paraguay .....	25
Figura 1- Division politico-administrativa del Paraguay .....	<u>3</u>
Figura 2- Evolucion del gasto per capita en salud como % del PIB .....	<u>6</u>
Figura 3- Esquema del funcionamiento del Sistema Nacional de Información	8
Figura 4-Tasa de nuevos diagnósticos de VIH x 100.000 habitantes	11
Figura5-Tasa de nuevos diagnosticos y numero de nuevos diagnosticos	12
Cuadro1-Subsistema de Informacionen proceso de implementacion.	
Cuadro 2- Porcentaje registrado de nuevas infecciones por el VIH en niños	

## LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

CDC	Centers for Disease Control and Prevention.
CEPAL	Comisión Económica para América Latina y el Caribe.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PRONASIDA	Programa Nacional de Control de Sida/its
PVVIH	Personas que viven con VIH/SIDA.
SAI	Atención Integral.
SIP	Sistema Informático Perinatal
HCPB	Historia Clínica Perinatal Base
SINAIS	Sistema Nacional de Información en Salud.
SIEV	Subsistema de Información de Estadísticas Vitales
DIGIES	Dirección General de Información Estratégica en Salud.
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.
TARGA	Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad.
TARV	Terapia Antirretroviral.
UNICEF	Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia.
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana.
MSP y BS	Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
IPS	Instituto de Previsión Social
ARN	Ácido ribonucleico

ITINN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleótidos.
ITS	Infecciones de transmisión sexual
SAI	Servicio de Atención Integral



## RESUMEN

**Introducción:** En el Paraguay se han realizado esfuerzos para mejorar la respuesta a la infección por el VIH. En el contexto de los Objetivos de Desarrollo sostenible es importante evaluar el impacto de las intervenciones en pediatría.

**Objetivo:** Estimar la mortalidad y los predictores de mortalidad en los niños que adquirieron el VIH por transmisión materno-infantil en el Paraguay.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, de tipo cohorte retrospectiva, con seguimiento de personas viviendo con el VIH que tenían <15 años de edad al momento del reclutamiento entre los años 2000- 2014. Se obtuvieron los datos de los registros de historias clínicas. Los datos de óbitos se registraron de las historias clínicas y las confirmaciones de las muertes por los certificados de defunción. Se utilizaron técnicas de análisis de sobrevivencia para estimar la incidencia de muerte.

**Resultados:** Un total de 302 sujetos fueron incluidos, 216 (71,6%) menores de seis años de edad, 148 (51,0%) eran del sexo masculino, 214 (70,9%) de la zona metropolitana principal. Se registraron 52 muertes (17,2%) con una tasa de mortalidad global de 2.06 muertes/100 años-persona. Los niños con hemoglobina  $\leq 9$  mg/dl tenían 2 veces más probabilidades de morir en comparación a los niños con hemoglobina  $>9$  mg/dl [ HR: 2,27; (IC95%: 1,01-5,10) ]. El riesgo de muerte fue 74% menor en los niños diagnosticados igual o posterior al año 2010 que los diagnosticados antes del año 2010. [HR = 0.26 (IC 95%, 0.07-0.88)].

**Conclusión:** La mortalidad de los niños con VIH en el Paraguay fue alta. El factor predictor de la mortalidad fue la hemoglobina  $\leq 9$  g/dl al momento del diagnóstico. La mejora de la atención prenatal y seguimiento pediátrico en un esfuerzo para diagnosticar precozmente a los niños infectados por transmisión madre-hijo debe ser una parte integral de la asistencia sanitaria ofrecida al niño con infección por el VIH.

**Palabras clave:** mortalidad; niño; Infecciones por VIH. Fuente: DeCS (BIREME)

## ABSTRACT

**Introduction:** Efforts have been made in Paraguay to improve the response to HIV infection. In the context of the Sustainable Development Goals, it is important to evaluate the impact of interventions in pediatrics.

**Objective:** To estimate the mortality rate and predictors in children who acquired HIV through mother-to-child transmission between January 2000 and December 2014.

**Material and methods:** An observational, cohort-type study was performed with follow-up from the birth of children and adolescents who were <15 years of age at the time of recruitment. Data were obtained from clinical records. Death data were recorded from medical records and confirmations of deaths from death certificates. Survival analysis techniques were used to estimate the incidence of death

**Results:** A total of 302 subjects were included, 216 (71.6%)% under six years of age, 148 (51.0%) male, and 214 (70.9%)% of the main metropolitan area. There were 52 deaths (17.2%) with an overall mortality rate of 2.06 deaths / 100 person-years. Children with hemoglobin  $\leq 9$  g/dL were 2 times more likely to die compared to hemoglobin  $> 9$  g / dL [ (hazard ratio; 2.27, (95% CI: 1.01, 5.10) ]. The risk of death was 74% lower for children diagnosed in the period  $\geq 2010$  compared to those diagnosed before 2010 [hazard ratio ; 0.26, (95 CI%, 0.07-0.88)] .

**Conclusion:** The mortality of children with HIV in Paraguay is high, and anemia is associated with mortality. Improving prenatal care and pediatric follow-up in an effort to early diagnose children infected by mother-to-child transmission should be an integral part of the health care offered to the child with HIV infection.

**Keywords:** mortality; child; HIV infections. Source: MeSH (NLM)

## RESUMO

**Introdução:** No Paraguai, foram feitos esforços para melhorar a resposta à infecção pelo HIV. No contexto dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável é importante avaliar o impacto das intervenções em pediatria.

**Objetivo:** Estimar a mortalidade e preditores de mortalidade em crianças que adquiriram o HIV através da transmissão de mãe para filho no Paraguai.

**Material e métodos:** Foi realizado um estudo observacional de coorte retrospectivo, com acompanhamento de crianças e adolescentes com HIV com menos de 15 anos de idade no momento do recrutamento entre 2000 e 2014. Os dados foram obtidos a partir dos registros nos prontuários médicos. Os dados de mortalidade foram coletados a partir de prontuários médicos e confirmados nos registros oficiais de óbito. As técnicas de análise de sobrevida foram utilizadas para estimar a incidência da mortalidade.

**Resultados:** Foram incluídos 302 indivíduos, 216 (71,6%) menores de seis anos, 148 (51,0%) eram do sexo masculino, 214 (70,9%) da principal área metropolitana. Houve 52 mortes (17,2%) com uma taxa de mortalidade global de 2,06 óbitos/100 pessoas-ano. As crianças com hemoglobina <9 mg/dL apresentaram duas vezes mais chances de morrer em comparação com crianças com hemoglobina  $\leq 9$  mg/dL (HR: 2,27, IC 95%: 1,01-5,10). O risco de morte foi 74% menor em crianças diagnosticadas a partir do ano de 2010 quando comparadas com as diagnosticadas antes de 2010. [HR = 0,26 (IC 95%, 0,07-0,88)].

**Conclusão:** A mortalidade de crianças com HIV no Paraguai foi alta. O preditor de mortalidade foi a hemoglobina  $\leq 9$  g/dl no momento do diagnóstico. A melhoria do atendimento pré-natal e o acompanhamento pediátrico para diagnosticar precocemente crianças infectadas por transmissão materno-infantil devem ser parte integrante dos cuidados de saúde oferecidos a crianças com infecção pelo HIV.

**Palavras-chave:** mortalidade; crianças, Infecções por HIV

Fonte: DeCS (BIREME)

## 1- INTRODUCCION

La pandemia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se presenta actualmente como uno de los problemas más impactantes de salud pública a nivel mundial, con múltiples repercusiones que rebasan el ámbito sanitario. En el año 2015, 2,1 millones [1,8 millones–2,4 millones] de personas contrajeron la infección por el VIH en todo el mundo. Las nuevas infecciones en niños han descendido en un 50% desde el 2010. A nivel mundial, 150 000 [110 000–190 000] niños contrajeron la infección por el VIH en 2015, una cifra inferior a la de 2010, con 290 000 [250 000–350 000] nuevos casos<sup>1</sup>

Desde la introducción de la Terapia antiretroviral de gran efectividad (TARGA) en el año 1996 ha mejorado la supervivencia y la calidad de vida de las personas viviendo con VIH en todo el mundo<sup>2</sup>. El ensayo clínico aleatorizado CHER Trial ( The Children with HIV Early Retroviral Therapy Trial) ,en Sudáfrica, demostró que el inicio de la terapia antirretroviral de triple fármaco a las edades de 6 a 12 semanas en los niños asintomáticos perinatalmente infectados con un porcentaje CD4 normal (> 25%) dio como resultado una reducción del 75% de la mortalidad y reducción de la progresión a SIDA en un 75% comparado con aquellos niños con tratamiento diferido según criterios inmunológicos o clínicos<sup>3</sup>.

El inicio precoz de la terapia antirretroviral en niños reduce la mortalidad en niños alrededor del 76%<sup>4</sup>, es importante destacar a su vez que sin la TARV, el 15% de los niños infectados por el VIH mueren a las 6 semanas, 50% a los 2 años y 80 % a los 5 años<sup>5</sup>, sin embargo pesar de su importancia, solamente el 23% de los niños menores de 15 años que viven con VIH en países en desarrollo recibían TARV en el 2013, comparado con el 37% de los adultos y adolescentes<sup>2</sup>.

En América Latina, a pesar de los avances en el control de la epidemia del VIH, la tendencia de la mortalidad de los niños con VIH y los predictores de la misma no han sido bien caracterizadas en los escasos estudios publicados

hasta la fecha, en Brasil, en una cohorte de 15 años de seguimiento en Belo Horizonte<sup>6</sup>, y otra realizada en Vitoria<sup>7</sup>, Brasil, mostraron una mortalidad global al finalizar el seguimiento que variaba de 9.7 y 15% respectivamente, mientras que Bologna R. y col en Argentina encontraron una tasa de mortalidad de 0.86 cada cien pacientes año y una tasa global de mortalidad del 3,4%<sup>8</sup>. Los predictores de mortalidad hallados en los diferentes estudios fueron: edad menor a 1 año al ingreso al servicio, con estadio clínico e inmunológico avanzado, cd4 menor a 15% y carga viral plasmática mayor o igual a 100.000 copias/ml.

Aunque los datos son bastante limitados para los países latinoamericanos, hay aún menos datos sobre la mortalidad de niños con infección por VIH transmitida perinatalmente en Paraguay. Hasta la fecha, los datos que se recopilan sobre los niños no han proporcionado una imagen clara de las tendencias en la mortalidad y los predictores de mortalidad para permitir a las autoridades sanitarias y del Programa Nacional de control de VIH/sida/ITS evaluar e implementar estrategias para reducir la mortalidad en niños que viven con el VIH. El análisis de la mortalidad en niños con VIH en Paraguay es crucial, con varias implicaciones tanto para los individuos como para la salud pública. Además de evaluar las necesidades relacionadas con la atención al paciente y el establecimiento de políticas públicas, la mortalidad atribuible al VIH representa un resultado clave para evaluar las intervenciones dirigidas a prolongar la vida de estos niños.

En base a lo anterior, el objetivo propuesto por este estudio fue la de estimar la mortalidad y predictores de niños que adquirieron el VIH de la transmisión de madre a hijo.

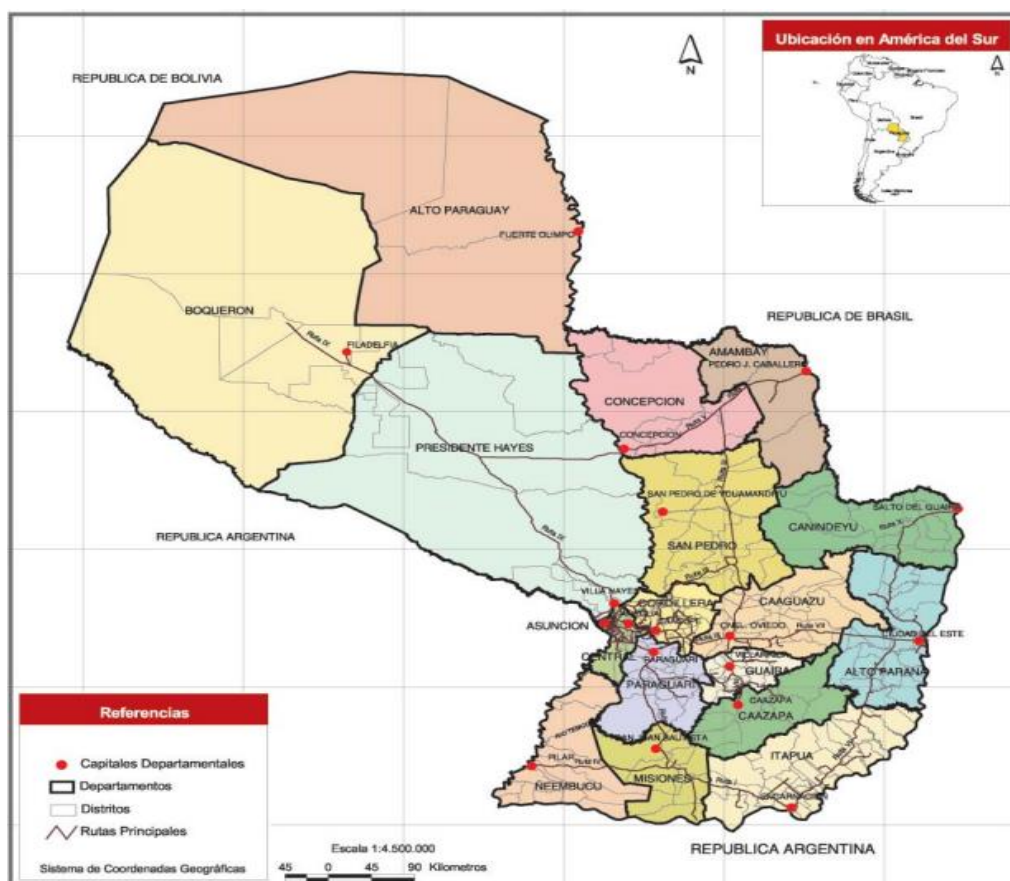
## 2- REFERENCIAL TEORICO

### 2.1 Contexto demográfico, sistema de información/vigilancia y epidemiológico del Paraguay.

#### 2.1.1. Contexto demográfico.

La República del Paraguay se encuentra ubicada en el centro geográfico de América del Sur, con un territorio mediterráneo de 406.752km<sup>2</sup> y una población estimada para el año 2016 de 6.755.756 habitantes <sup>9</sup>. Actualmente el 60% de la población es urbana<sup>10</sup>. Desde el punto de vista político-administrativo, Paraguay está dividido en 17 Departamentos (más la Capital), los cuales a su vez están divididos en 218 distritos. Los tamaños y la complejidad de los Departamentos y Distritos son muy desiguales (desde distritos con menos de 100 km<sup>2</sup> a otros de 50.000 km<sup>2</sup>). <sup>11</sup>

**Figura 1. División político-administrativo del Paraguay.**



**Fuente:** Dirección General de Encuestas Estadísticas y Censos.

El país tiene baja densidad poblacional, con una distribución muy desigual: 12,7 hab./km<sup>2</sup> a nivel nacional, 31,5 hab./km<sup>2</sup> en la Región Oriental y 0,5 hab./km<sup>2</sup> en la Región Occidental o Chaco. Esta última, a pesar de representar el 60% de la superficie del país, cuenta con apenas 2,6% de la población total. Su capital, Asunción, y el Departamento Central, concentran el 36,3% de la población en menos de 1% del territorio nacional (4.377 hab./km<sup>2</sup> en la capital y 552,9 hab./km<sup>2</sup> en el Departamento Central).<sup>12</sup> La población predominante en la estructura por edad es la juvenil con 35% de personas menores de 15 años de edad, situación más acentuada en áreas rurales (41,3%) que en las Urbanas (33,9%). El 4,9% de la población total tiene 65 años y más de edad.<sup>9</sup>

### **2.1.2 Contexto sanitario: Sistema Nacional de Salud, Sistema de Información en Salud y Subsistema de VIH/ITS.**

En 1996 se promulgo la Ley Nro. 1032<sup>13</sup> que crea el Sistema Nacional de Salud en cumplimiento de una política nacional que posibilite la plena vigencia del derecho a la salud de toda la población. Tiene como objetivo distribuir de manera equitativa y justa los recursos nacionales en el Sector Salud, y a través del mismo se establecen conexiones intra-sectoriales e intersectoriales concertadas e incorpora todas las instituciones que fueron creadas con la finalidad específica de participar en las actividades de promoción, recuperación y rehabilitación de la salud y prevención de la enfermedad de individuos y comunidades, dentro del territorio de la Republica.

La atención de la salud de la población paraguaya es realizada por los siguientes:

**El subsector público:** es responsable de brindar atención universal a la salud en todo el país. Integra el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSP y BS), la Universidad Nacional de Asunción, Sanidad Militar, Sanidad Policial, Sanidad de los Municipios, gobernaciones y el Instituto de Previsión Social (IPS). Las entidades Binacionales, Itaipú y Vacaretá ofrecen prestaciones de salud y seguro médico adicional a funcionarios, ex funcionarios familiares.<sup>12</sup>

**El subsector Privado:** está constituido por instituciones con fines de lucro, incluidas las empresas de medicina pre-paga.

No se constituye en un sistema único de salud pero ha sido reorientado desde la década de los noventa hacia un modelo más funcional y desde 2008, hacia un “Sistema de Salud basado en la Atención Primaria de Salud”.<sup>14</sup> El MSP y BS desarrolla funciones de rectoría, provisión y financiamiento. El IPS y el sector privado desarrollan funciones de aseguramiento, provisión y financiamiento

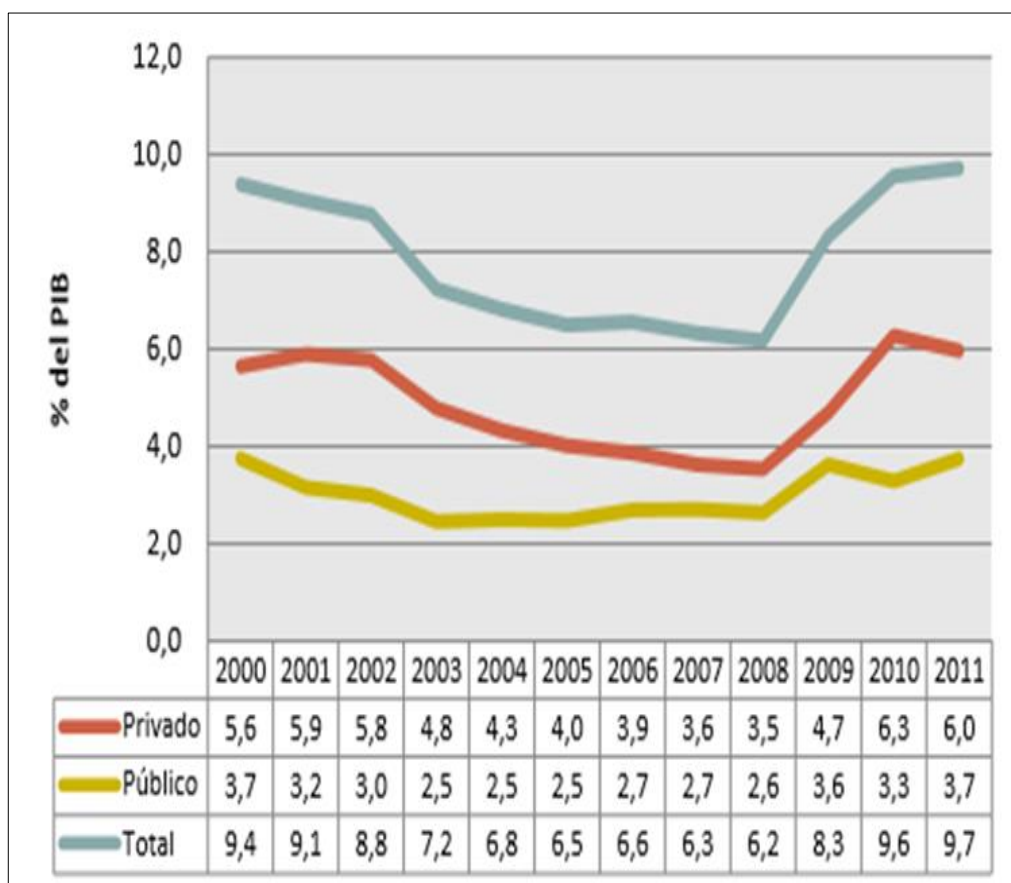
El financiamiento del Ministerio de Salud se sustenta con recursos provenientes del Tesoro Público. Los servicios de salud se encuentran distribuidos en las 18 regiones sanitarias que corresponden a cada uno de los departamentos y la capital, Asunción. La prestación de servicios en el sector público se realiza a través de una red integrada de servicios. Atiende de preferencia al 78 % de la población que carece de seguro social y privado.<sup>14</sup>

El IPS cubre a una pequeña proporción de la población (15%) vinculada al empleo dentro de la economía formal, su financiamiento proviene de los aportes de los trabajadores asalariados, la contribución patronal y la contribución del estado. Cuenta con su propia red de prestadores de servicios.

La Sanidad de las Fuerzas Armadas y la Sanidad Policial cubren, respectivamente, a los militares y policías en activo o retirados y sus familiares. Sus recursos provienen del Presupuesto General de Gastos de la Nación a través del Ministerio del Interior, la Policía Nacional y el Ministerio de Defensa. Estas instituciones cuentan con sus propias redes de servicios organizadas en tres niveles de complejidad. El sector privado cubre el resto de la población (7%).



El sistema de Salud Pública en Paraguay, ha logrado un crecimiento representativo con el financiamiento público, llegando del 7% al 9% con relación al Producto Interno Bruto (PIB), entre el año 2000 y el 2010, siguiendo con un crecimiento sostenido durante los siguientes años.<sup>15</sup>



**Figura 2. Evolución del Gasto per cápita en Salud como % del PIB. Paraguay 2011.**

**Fuente:** Caballero E. Introducción al sector salud del Paraguay. Una aproximación conceptual y metodológica para el análisis sectorial

En cuanto al gasto en Salud del sector privado sigue siendo el de mayor importancia dentro del gasto total del Paraguay, manteniendo un promedio de gasto superior al sector público en los últimos 15 años.

Cabe acotar que el incremento progresivo de la inversión en salud en la última década ha sido más lento que el promedio general en América Latina. Siendo, Paraguay, miembro del Mercosur, el de mayor proporción del gasto en Salud con relación al PIB, aun así, en países en vía de desarrollo como el

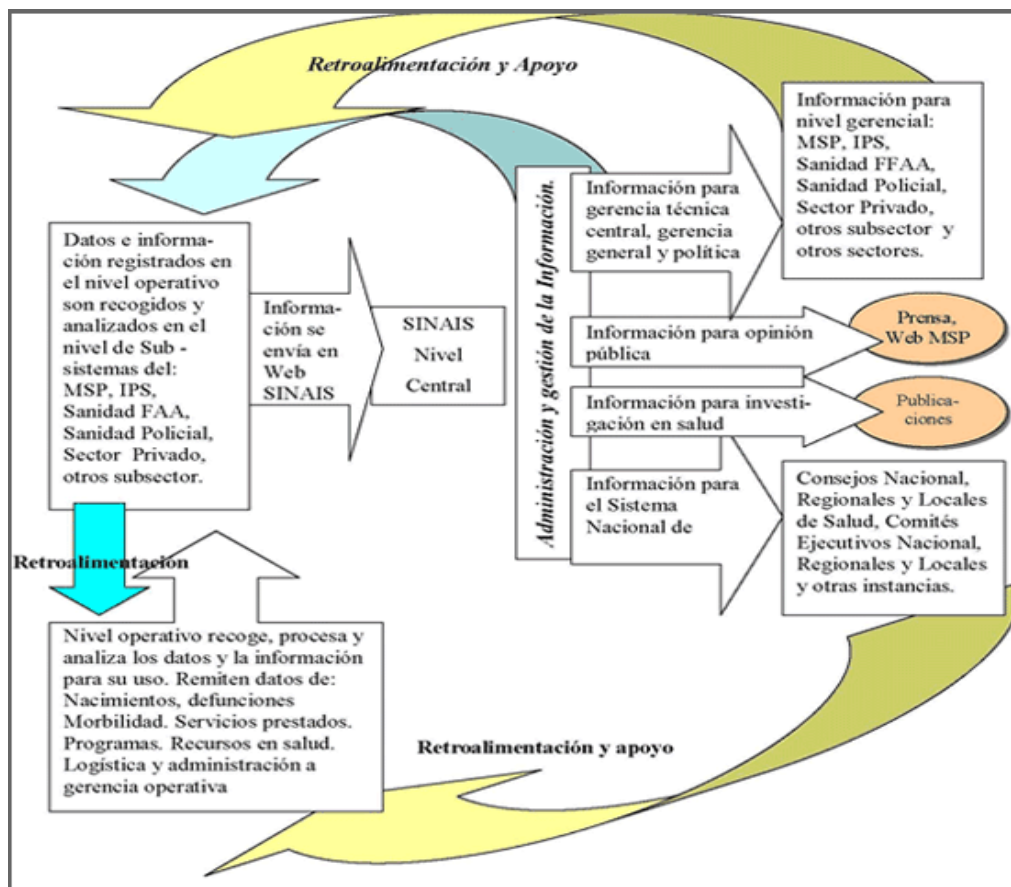
Paraguay, el gasto familiar en salud impacta negativamente en el ingreso de esas familias, debido a la suba de precios sostenido en los últimos años en los medicamentos, diagnósticos y estudios especializados que no cubre el sistema de Salud Pública. Acotando que dicho segmento de la población indicada anteriormente, no posee contratos de trabajo por ser del sector informal, no accediendo por ende, a la seguridad social, ni a la remuneración pagada durante los periodos de enfermedad, volviéndose un gasto catastrófico para la economía familiar, cualquier tipo de evento de enfermedad de algún miembro de la familia.

El Sistema de Salud en el Paraguay presenta una alta segmentación a nivel de los proveedores y una falta de articulación de los diferentes subsectores. Existe superposición de acciones entre los diferentes subsectores, entre el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSP y BS) y el Instituto de Previsión Social (IPS), así como entre el IPS y el sector privado.

El Sistema de Información en Salud es una entidad dependiente del MSP y BS la cual ha sufrido modificaciones tendientes a la modernización del mismo en los últimos 20 años, entre las cuales se pueden citar las siguientes:

- Incorporación desde el año 1.985 tecnologías informatizadas en el Departamento de Bioestadísticas, entidad responsable de la recolección, procesamiento, análisis y difusión de la información proveniente de la red de servicios del Ministerio y de las estadísticas vitales.
- Incorporación del Sistema Informático Perinatal (SIP) a través de la Historia Clínica Perinatal Base (HCPB).
- Rediseño del Subsistema de Información de Estadísticas Vitales (SSIEV) y se han estandarizados los formularios para la recolección de datos, además de las numerosas capacitaciones realizadas a los recursos humanos.
- Creación del Programa de Fortalecimiento del Sistema Nacional de Información en Salud fue creado por resolución en el año 2007. <sup>16</sup>

El grado de cobertura del Sistema Nacional de Salud (SINAIS) es Nacional teniendo en cuenta que la información se encuentra disponible en ambiente web y el ingreso a la información está definido por la Dirección General de Información en Salud (DIGIES) y los datos son cargados en instrumentos que ofrece el sistema de información como la ficha clínica, la historia clínica, ficha de egreso, el reporte diario de consultas, el sistema de Vigilancia de la Salud y los módulos expertos de VIH/SIDA, Tuberculosis y de la Unidades de Salud de la Familia.<sup>16</sup>



**Figura 3: Esquema del funcionamiento del Sistema Nacional de Información en Salud.**

**Fuente:** Plan Estratégico 2007-2011. Hacia la democratización de la información en salud en el marco de la Reforma de Salud: Desarrollo del Sistema Nacional de Información en salud

En la **Figura 3** se puede observar la difusión y circulación de la información dentro del SINAIS.

Actualmente, el Sistema Nacional de Salud es un sistema complejo, abierto

y jerárquico, compuesto por subsistemas con especificidades propias. Genéricamente desde el punto de vista de sus funciones, estos son los cuatro grandes grupos en los que pueden ser clasificados los subsistemas de información:

1. Sistema de información epidemiológica;
2. Sistema de información económica financiera y administrativa;
3. Sistema de información sociodemográfica; y
4. Sistema de información de carácter clínico.

**Cuadro 1. Subsistema de Información en proceso de implementación.**

SUBSISTEMA DE INFORMACIÓN EN PROCESO DE IMPLEMENTACIÓN		
NOMBRE	DESCRIPCIÓN	SIGLAS
Estadísticas Vitales	Nacimientos y defunciones	SSIEV
Demográfica y Determinantes de la Salud	Población actual y proyecciones, por regiones y distritos, por características socioeconómicas, estimaciones de embarazos y nacimientos	SSISS
Vigilancia de la Salud y Ambiente	Incidencia y prevalencia de las enfermedades consideradas prioritarias para la salud de la población, transmisibles y no transmisibles. Vigilancia de laboratorios. Conservación y mejoramiento del agua, control sanitario sobre recursos hídricos, desechos sólidos, sustancias tóxicas y peligrosas, zoonosis, desastres y emergencias, entre otros.	SSIVSA
Bienestar Social	Instituciones públicas y privadas que trabajan en áreas sociales: niñez, discapacidad, tercera edad, etc.	SSIBS
Recursos Humanos	Número, distribución, características, situación laboral y profesional, incluyendo datos sobre capacitación de los recursos humanos del sector salud.	SSIRRH
Recursos Físicos	Establecimientos de la red pública y privada, su infraestructura física, transporte y equipamiento, situación de habitación sanitaria	SSIRFF
Financiamiento de Salud	Presupuesto y su ejecución, cuentas nacionales en salud, disponibilidad financiera	SSIFS

Logística en Salud	Disponibilidad, distribución, entrega y uso de suministros básicos, como vacunas, kit de partos, medicamentos, anticonceptivos, otros insumos	SS
--------------------	---	----

**Fuente:** Dirección General de Información Estratégica en Salud. Avances.

### 2.1.3. Contexto Epidemiológico.

La epidemia del VIH en el Paraguay está concentrada en grupos de mayor riesgo como: Hombres que tienen sexo con otros hombres, mujeres trabajadoras sexuales, usuarios de drogas y personas trans<sup>17</sup>

El modelo matemático empleado para estimaciones, sugiere que alrededor de 17500 personas en el Paraguay se encuentran viviendo con el VIH, con una prevalencia de 0.4% en la población mayor a 15 años <sup>17</sup>.

Desde el inicio de la epidemia en el año 1985 hasta el año 2015 estaban registradas un total de 15,363 personas con infecciones relacionadas al VIH de los cuales 4.741 fueron categorizadas como Sida. En el año 2015 se diagnosticaron 1.430 nuevos casos de los cuales 423 categorizadas como sida<sup>17</sup>. Las muertes relacionadas con la infección del VIH hasta el año 2015 fueron de 2.850 personas, con una población que vive con el VIH de 12.513 personas <sup>17</sup>

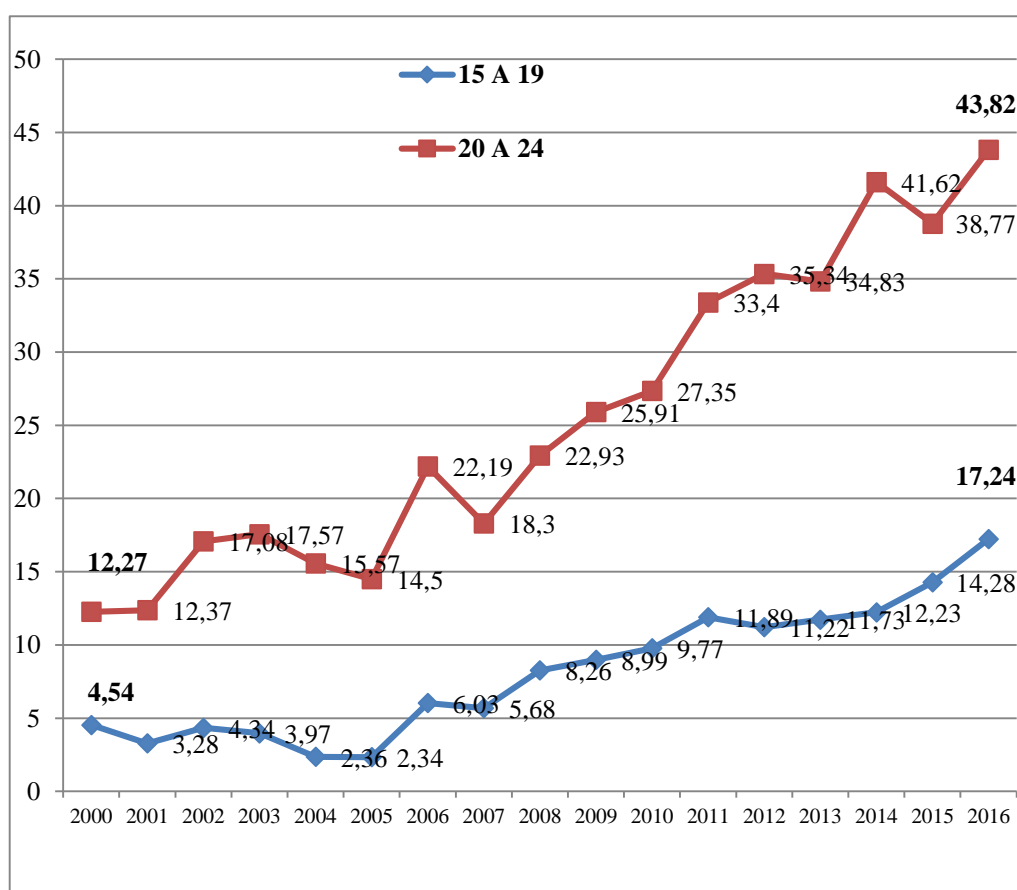
**Tabla 1. Distribución por Grupo de Edades de Nuevos Diagnósticos con el VIH. Paraguay. 2016 (n=1.441)**

Edad (años)	Nro. Casos	%
<1	7	0,49
1 a 4	11	0,76
5 a 9	2	0,14
10 a 14	12	0,83
15 a 19	116	8,05
20 a 24	281	19,50
25 a 29	252	17,49
30 a 34	197	13,67
35 a 39	170	11,80
40 a 44	111	7,70
45 a 49	101	7,01
50 y más	181	12,56
<b>TOTAL</b>	<b>1441</b>	<b>100,00</b>

**Fuente:** Programa Nacional de VIH/sida/lts. Informe epidemiológico del VIH. 2016

En la **Tabla 1**, se puede observar la distribución de los nuevos diagnósticos según grupos de edad, de los nuevos diagnósticos del año 2016, el 50.66% (n=730) se encontraba en el grupo entre 20 a 34 años. El 1.25% (n=18) fueron menores de 5 años, 116 (8.05%) personas se encontraban entre 15 y 19 años de edad y 181 personas por encima de 50 años. (12.56%).<sup>17</sup>

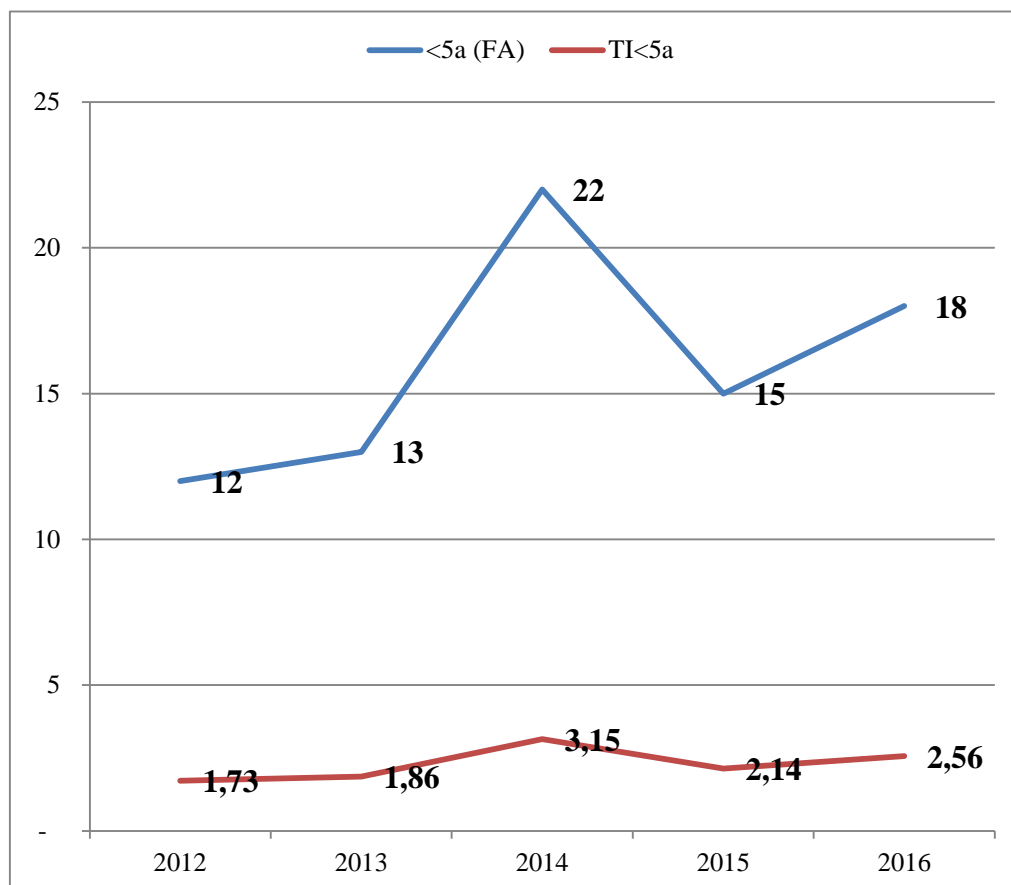
**Figura 4. Tasa de Nuevos diagnósticos de VIH en personas de 15-19 años de edad y de 20 a 24 años de edad por 100.000 habitantes. Paraguay. 2000 a 2016**



**Fuente:** Programa Nacional de VIH/sida/lts. Informe epidemiológico del VIH. 2016

En la figura 4 , se puede observar que la tasa de nuevos diagnósticos de VIH en personas de 15 a 19 años y 20 a 24 años presenta una tendencia creciente, en los últimos 5 años se ha incrementado de 35,34 a 43,82 y de 11,22 a 17,24 por 100.000 habitantes respectivamente. <sup>17</sup>

**Figura 5- Tasa de Nuevos diagnósticos por 100.000mil habitantes y números de Nuevos diagnósticos de VIH en Menores 5 años. Paraguay. 2011 a 2016.**



**Fuente:** Programa Nacional de VIH/sida/ITS Informe epidemiológico del VIH. 2016

En la figura 5: La tasa de nuevos diagnósticos en los menores de 5 años presenta una tendencia estable en los últimos 5 años.

## Cuadro 2 Porcentaje registrado de nuevas infecciones por el VIH en niños que nacieron en los últimos 12 meses de madres seropositivas

	Valor de datos
<b>Porcentaje (%) :</b> Porcentaje registrado de nuevas infecciones por el VIH en niños que nacieron en los últimos 12 meses de madres seropositivas * 0 un periodo diferente para el que disponga de datos. Especifíquelo en el periodo en que se recogieron los datos.	3.8
<b>Numerador :</b> Número notificado de niños que nacen, en un año determinado, de madres seropositivas y reciben un diagnóstico seropositivo.	4
<b>Denominador :</b> Número notificado de niños que nacen de madres seropositivas dentro de un año determinado y reciben un diagnóstico definitivo (suma de seropositivos y seronegativos).	106

El porcentaje registrado de nuevas infecciones por el VIH en niños que nacieron en los últimos 12 meses de madres seropositivas (Indicador GARPR) fue del 3.8% en el 2015.

El Programa Nacional de control de VIH/SIDA/ITS (PRONASIDA) fue creado por resolución Ministerial del Ministro de Salud Pública y Bienestar Social del Paraguay, El Ministerio de Salud a través del PRONASIDA garantiza a las personas con VIH el libre acceso a la Atención Integral desde el año 1992 y el acceso a la terapia antirretroviral desde el año 1997. Desde el año 2006, las embarazadas tienen que ser testadas para el diagnóstico de VIH y sífilis. La expansión de la Atención Integral en el sistema de salud se inició en el 2013, con el objetivo de aumentar el acceso al tratamiento y mejorar el seguimiento y la retención de las personas con VIH, siguiendo las guías unificadas de la Organización Mundial de la Salud y la estrategia de tratamiento 2.0.

### 2.2. Infección por el VIH en los niños/niñas

En el año 1987, se establece el primer diagnóstico de VIH en niños en el Paraguay, surgiendo definiciones de casos que van cambiando con los años. En la actualidad se utiliza la guía nacional de vigilancia y control de enfermedades de la Dirección de Vigilancia de la Salud 2015 que establece como criterios para el diagnóstico de VIH en menores de 18 meses a la presencia de dos pruebas positivas por PCR tomadas en diferentes momentos y para mayores de 18 meses y adultos los casos con un test rápido positivo más una prueba confirmatoria western blot o carga viral plasmática <sup>18</sup> Además se utilizan para la definición de casos de SIDA los criterios inmunológicos



según edad conforme a la guía de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

19.

El criterio para iniciar terapia antirretroviral en los niños también ha sido modificado durante los últimos años. Actualmente se utilizan combinaciones de tres fármacos que constituye el tratamiento de inicio de elección de la infección por el VIH. Estas pautas deben incluir 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos (ITIAN) + 1 inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo (ITINN) ó 2 ITIAN + 1 inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con Ritonavir a excepción del Nelfinavir <sup>20</sup>. Con las pautas citadas se pretende reducir y mantener una carga viral plasmática de menos de 50 copias/ml ARN/VIH y mantenerla suprimida el mayor tiempo posible. Finalmente, un avance muy importante es la indicación de inicio de terapia antirretroviral para todo lactante menor de 1 año de edad, con diagnóstico confirmado de la infección por el VIH, independiente de la sintomatología clínica, clasificación inmunológica o carga viral plasmática.

### **2.3. Predictores de mortalidad en niños con VIH.**

#### **2.3.1. Factores inmunológicos y virológicos.**

La infección por el VIH se caracteriza por un linfotropismo, lo cual provoca una inmunosupresión en el hospedador debido tanto a la destrucción de los linfocitos CD4 como a distintos mecanismos de interferencia en el sistema inmunitario<sup>21</sup>.

El recuento de linfocitos CD4 es el más importante predictor de la progresión de la enfermedad y mortalidad. <sup>22, 23</sup>. Un meta-análisis de 8 estudios de cohortes y nueve ensayos aleatorios en Europa y Estados Unidos, con el análisis de datos de 3941 niños y 7297 años-persona de seguimiento, concluyó que el porcentaje de linfocitos cd4 y la carga viral plasmática de HIV son valores predictivos independientes para la progresión de la enfermedad y que los niños menores de 1 año de edad tienen peor pronóstico que niños mayores de 1 año de edad con el mismo porcentaje de linfocitos cd4 <sup>24</sup>

El patrón de carga viral en los niños que adquieren la infección por transmisión de madre-hijo difiere de los adultos. En un estudio realizado con niños nacidos entre 1990 a 1993, se obtuvieron muestras de plasma de 106 niños infectados por el VIH. Los niveles plasmáticos de ARN del VIH-1 aumentaron rápidamente después del nacimiento, alcanzando un máximo de 1 a 2 meses de edad (promedio a los 1 y 2 meses, 318.000 y 256.000 copias por mililitro, respectivamente) y luego disminuyeron lentamente a una mediana de 34.000 copias por mililitro a los 24 meses. Los lactantes con una progresión rápida de la enfermedad tuvieron niveles más altos de ARN del VIH-1 en los dos primeros meses de vida que aquellos sin progresión promedio, 724.000 frente a 219.000 copias por mililitro;  $p=0,006$ . En los lactantes infectados perinatalmente, los niveles de ARN del VIH-1 son altos y disminuyen sólo lentamente durante los dos primeros años de vida. Los lactantes con cargas virales muy altas en los primeros meses de vida corren un mayor riesgo de una progresión rápida de la enfermedad<sup>24</sup>

### **2.3.2 Factores del huésped:**

#### **Edad**

La edad de la seroconversión se ha considerado que presenta un considerable impacto en la futura progresión de la enfermedad, concurrentemente con estudios como el colaborativo de CASCADE y otros se ha encontrado un considerable efecto correlacionado con el recuento de cd4 y HIV\_RNA, en todas las categorías de exposición.

En el HIV Pediatric Prognostic Marker Collaborative Study no hubo muertes en niños de  $\geq 5$  años con recuentos sobre 350 céls/mm<sup>3</sup>, mientras que los niños más pequeños estuvieron en un significativo riesgo de muerte aun con un recuento sobre 500 céls/mm<sup>3</sup> <sup>25</sup>

#### **Hemoglobina**

Los niveles de hemoglobina reflejan rápidamente la progresión de la enfermedad y la mortalidad de los niños con VIH.

La anemia constituye actualmente uno de los problemas hematológicos más frecuentes encontrados en los niños con infección por el VIH, La anemia puede ser causada por los efectos directos del VIH, otras infecciones y por las infecciones oportunistas sobre las células que producen la sangre; las deficiencias de micronutrientes; o los efectos secundarios de los fármacos utilizados para prevenir o tratar las infecciones oportunistas y el VIH

Un meta-análisis de datos longitudinales de niños realizado sobre 10 estudios (nueve en África, 1 en Brasil en la colaboración) concluyo que los niños, sobre todo menores de 5 años con severa malnutrición y anemias tuvieron alto riesgo de mortalidad independiente del recuento de cd4. Al contrario, alto niveles de porcentaje de cd4 o recuento de cd4 predijeron bajo nivel de mortalidad entre los niños mayores de 5 años o menores así como aquellos menores sin malnutrición o anemia <sup>26</sup>. En este contexto, resulta de vital importancia monitorear en forma periódica los niveles de hemoglobina en pacientes pediátricos en el continuum de la atención considerando no solo los efectos de la infección por el VIH sino además los efectos de los fármacos y otras infecciones-

### **3- JUSTIFICACION**

La epidemia del VIH en el Paraguay constituye un problema de salud pública que amerita intervenciones eficientes para la disminución de las nuevas infecciones y la disminución de la mortalidad y mejoría de la calidad de vida de las personas viviendo con el VIH. En este contexto, el Paraguay, país miembro de las Naciones Unidas se ha comprometido con la meta 3 del Objetivo de Desarrollo Sustentable (Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades) la cual es: para el 2030 poner fin a las epidemias del SIDA, la tuberculosis, la malaria y las enfermedades tropicales desatendidas y combatir la hepatitis, las enfermedades transmitidas por el agua y otras enfermedades transmisibles <sup>27</sup>. Por lo tanto, es necesario generar la información y monitorear las intervenciones en la epidemia de VIH para cumplir con los compromisos asumidos con las Naciones Unidas.

Actualmente en el Paraguay no se cuenta con una cohorte de seguimiento de niños con VIH por lo que no se puede evidenciar la disminución de la mortalidad como resultado de la implementación de la terapia antirretroviral y la atención integral de los niños con VIH en el país.

La falta de un adecuado seguimiento y análisis de la mortalidad de niños constituye una debilidad importante en el sistema de monitoreo y evaluación de las medidas realizadas e impide visualizar los logros o fracasos en el control de la infección por el VIH por lo que resulta de trascendental importancia la realización del presente estudio de investigación que servirá como línea de base para el seguimiento posterior de este indicador que refleja el impacto de las intervenciones encaminadas a mejorar la calidad de vida de los niños y niñas con VIH del Paraguay.

## **4- OBJETIVOS**

### **4.1- OBJETIVO GENERAL**

- Estimar la mortalidad y los predictores en los niños que adquirieron el VIH por transmisión materno-infantil en el Paraguay, entre enero del 2000 a diciembre del 2014.

### **4.2- OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Estimar la mortalidad a los 1 año, 5 años, 10 años del diagnóstico y al final de seguimiento de niños infectados por el VIH
- Estimar las variables predictoras de la mortalidad global de niños infectados por el VIH.

## **5- MATERIAL Y METODOS**

**5.1- Diseño del estudio:** Estudio observacional, analítico, de tipo cohorte retrospectiva en personas viviendo con el VIH menores de 15 años de edad al momento del diagnóstico, quienes adquirieron el VIH por transmisión de la madre al hijo en el Paraguay y fueron diagnosticados entre enero del 2000 a Diciembre del 2014.

**5.2- Lugar de estudio:** El estudio fue realizado en los servicios de salud de Atención Integral (SAI) a las PVVIH que se encuentran en Asunción, Central, Alto Paraná e Itapúa. Estos hospitales se encuentran distribuidos en las 4 regiones geográficas principales de salud del país, están ubicadas en áreas urbanas, pero son responsables de brindar atención a personas de áreas urbanas y rurales. Son los únicos que cuentan con recursos humanos capacitados para cuidar y dar seguimiento a niños con infección por VIH.

**5.3- Población y muestra de estudio:** La población de estudio estuvo conformada por todos los niños menores de 15 años de edad que adquirieron el VIH por transmisión madre a hijo diagnosticados de acuerdo a los criterios del Programa Nacional de Control de VIH/sida/ITS (nivel plasmático de RNA VIH-1 >1000 copias/ml en niños <18 meses y el diagnóstico confirmatorio con la detección de anticuerpos, 2 test de Elisa y un test confirmatorio (Western Blot o inmunofluorescencia en niños ≥18 meses de edad) quienes recibieron atención en los Servicios de Atención Integral (SAI) para personas con VIH: Instituto de Medicina Tropical, Hospital Nacional de Itaugua, Hospital Regional de Ciudad del Este y Hospital Regional de Itapúa.

**5.4- Procedimientos para la recolección de información, instrumentos:** Para la recolección de los datos se utilizó fuentes secundarias, utilizando un formato estandarizado de recolección de datos que incluía datos demográficos, del diagnóstico de VIH, datos clínicos y de inicio de TARV. Fueron recolectados datos de muerte de las historias clínicas y confirmamos

las muertes utilizando la base de datos de fallecimientos del Departamento de Estadísticas y Censos.

Para los niños en quienes la información acerca de la muerte fue desconocida, los datos de censura fueron los datos de la última fecha de consulta en el Servicio de Atención Integral (SAI).

Fueron obtenidos los valores de CD4 (en células /ul) y la carga viral plasmática ( en copias/ml) de la evaluación médica inicial del *Sistema Experto* del Sistema de Información del PRONASIDA.

Los niños que iniciaron TARV de acuerdo a las guías nacionales basadas en las recomendaciones del CDC: estadio clínico B1 o C o inmunosupresión severa para los valores específicos de cd4 de acuerdo a la edad, adicionalmente en el 2011 fue implementado el cobertura universal de TARV para lactantes menores de 12 meses independiente del recuento de cd4 y estadio clínico

**5.5- Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos:** El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Medicina Tropical (Paraguay). Fueron respetados los criterios de confidencialidad, igualdad y justicia de acuerdo a las normativas de Helsinki, a su vez se resguardo la identidad de los niños utilizando un código alfanumérico para la identificación de los mismos. Por parte de los investigadores no se repitió, adultero o divulgo los datos registrados en las historias clínicas.

**5.6- Análisis estadístico:** El outcome principal considerado fue la mortalidad, medida desde la fecha de nacimiento hasta la muerte, para esto fueron utilizadas las técnicas de sobrevivencia. Además se estimaron la incidencia de muerte al año, a los 5 años y a los 10 años del diagnóstico. El seguimiento se inició al momento del diagnóstico de la infección hasta los 15 años o hasta finalizar el periodo de seguimiento (2014).

Fueron examinadas las siguientes características como potenciales variables asociadas con la mortalidad:

**Cuadro 3. Listado de variables, tipo y categoría.**

<b>Variable</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Categoría</b>
Grupo de Edad al diagnóstico.	Cualitativa- nominal	menor a 1 año, 1 a 5 años, y mayor a 5 años
Periodo de diagnóstico	Cualitativa- nominal	2000-2004, 2005-2009 y 2010 y más
Sexo	Cualitativa- nominal	Masculino, femenino
Residencia	Cualitativa- nominal	Área metropolitana (incluye Asunción y Central), otros (incluye Alto Paraná y Encarnación.
Carga viral basal	Cualitativa- nominal	< 100.000 ; ≥100000
Estadio de la Infección (basado en un recuento específico por edad del linfocito CD4 o el porcentaje de linfocitos Cd4 del total de linfocitos de la Definición de caso para la Vigilancia del CDC)	Cualitativa- nominal	Estadio 1, estadio 2, estadio 3. (
Hemoglobina basal	Cualitativa, nominal	menor o igual a 9 ; mayor a 9 g/dl



Edad de inicio de ARV	Cualitativa, nominal	< 18 meses, 18 a 35 meses, 36 a 59 meses y $\geq 60$ meses.
-----------------------	----------------------	---

Utilizamos Stata versión 14.0 (Stata Corporation, College Station, Texas) para el análisis de los datos. Fue utilizada la estadística descriptiva como distribución de frecuencias absolutas y porcentuales para variables categóricas y mediana y percentiles para variables continuas para describir las características generales de la cohorte, a su vez se ha utilizado el modelo de Cox para el análisis multivariado de los predictores de mortalidad usando las siguientes co-variables: edad al diagnóstico, residencia, periodo de diagnóstico, sexo, residencia, carga viral basal, estadio de infección, hemoglobina basal y edad al inicio de ARV, en meses. Se cumple el supuesto de hazard proporcionales del modelo de Cox

---

## 6- RESULTADOS

Se incluyeron 302 niños menores de 15 años de edad que adquirieron el VIH por transmisión materno-infantil. La mediana de edad fue de 9 años (RIQ: 8). La Tabla 2 presenta las características basales de los 302 participantes del estudio. Cabe destacar que 216(71,5%) de los sujetos se encontraban entre 0 y 5 años edad, 129(42,7%) se diagnosticaron en el 2010 o posterior y 131(43,3%) entre el 2005 al 2009, 148(51,0%) fueron del sexo masculino y 214 (70,8%) residían en el área metropolitana. Desde el punto de vista virológico, 200 (66,2%) presentaron una carga viral igual o mayor a 100.000 copias por ml y 241(79,8%) tuvieron niveles de hemoglobina mayor a 9 gr/dl. De los 206 (82,2%) que iniciaron ARV durante el periodo de estudio, 69(27,7%) fueron menores de 18 años en el momento de admisión.

**Tabla 2- Distribución de los niños con infección por VIH del Paraguay de acuerdo a sus características basales, 2000 – 2014. N=302**

Características	n	%
Edad agrupada, en años		
<1 año	71	23,6
1 a 5 años	145	48,0
>5 años	86	28,4
Periodo de diagnóstico, año		
2000 - 2004	42	13,9
2005 - 2009	131	43,4
≥ 2010	129	42,7
Sexo		
Masculino	148	51,0
Femenino	142	48,0
Residencia		
Área metropolitana	214	70,9
Otros departamentos.	88	29,1
Carga viral basal, en copias por ml		
≤100.000	102	33,7
>100000	200	66,3
Estadio de infección		
Estadio 1	109	39,7
Estadio 2	71	25,8
Estadio 3	95	34,5
Hemoglobina basal, en mg/dl		
> 9	241	79,8
≤9	61	20,2
Edad de inicio de ARV, en meses		
< 18 meses	69	27,7
18 a 35 meses	46	18,5
36 a 59 meses	42	16,8
≥60 meses	92	36,0

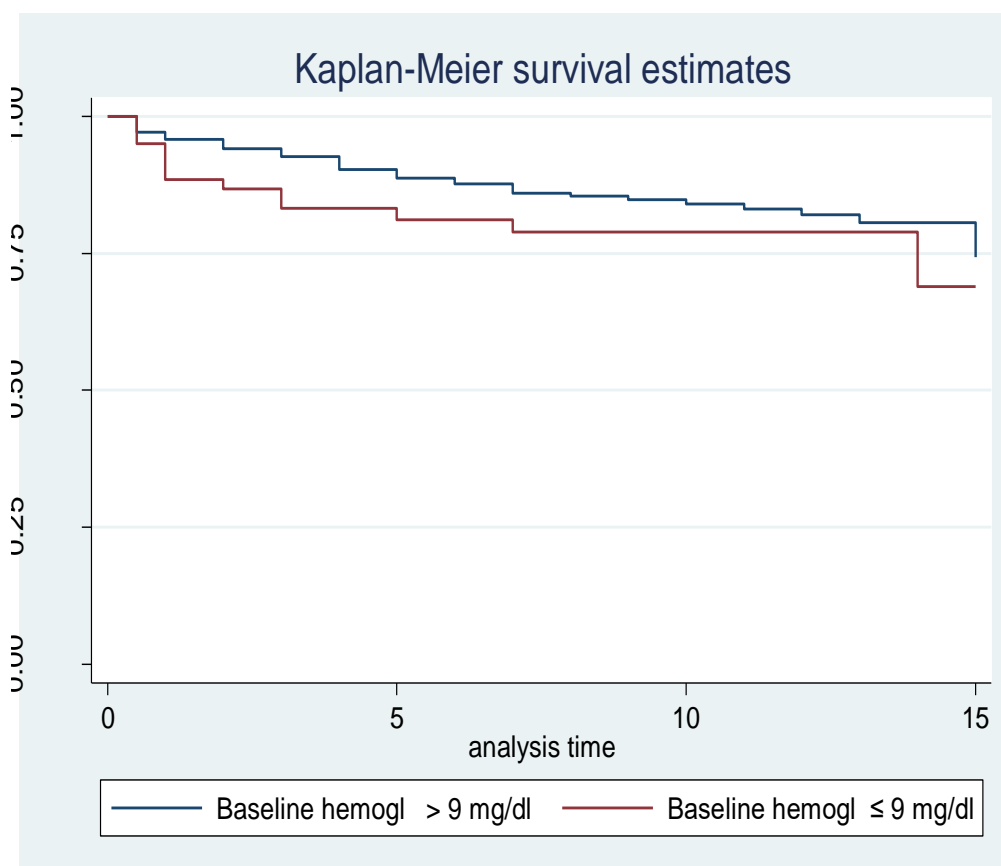
**Tabla 3. Factores de riesgo de mortalidad en niños con VIH, Paraguay 2000-2014. (N=302)**

Características	n/N (%)	HR	IC95% [bivariado]	aHR	IC95% [multivariado]
Edad del diagnóstico, en años					
<1 año	71/302(23,51)	Ref		Ref	
1 a 5 años	145/302(48,01)	0,52	0,27 - 1,00	0,61	0,17-2,19
>5 años	86/302(28,48)	0,27	0,16 - 0,84	0,95	0,12-7,61
Periodo de diagnostico					
2000 - 2004	42/302(13,91)	Ref		Ref	
2005 - 2009	131/302(43,38)	0,65	0,33 - 1,28	0,51	0,20-1,33
≥ 2010	129/302(42,72)	0,47	0,22 - 1,02	0,26	0,07-0,88
Sexo					
Masculino	148/290(51,03)	0,78	0,44 - 1,38	0,88	0,41-1,88
Femenino	142/ 290(48,97)	Ref		Ref	
Residencia					
Area metropolitana,	214/302(70,86)	Ref		Ref	
Otros departamentos,	88/302(29,14)	1,03	0,56 - 1,91	0,94	0,36-2,43
Carga viral basal, en copias/ml					
≤ 100,000	102/302(33,77)	Ref		Ref	
>100000	200/302(66,23)	3,29	1,59-6,80	2,39	0,92-6,20
Estadio de infección					
Estadio 1	109/275(39,64)	Ref		Ref	
Estadio 2	71/ 275(25,82)	0,36	0,15-0,85	1,40	0,57-3,45
Estadio 3	95/275(34,55)	0,81	0,44-1,47	0,76	0,06-3,20
Hemoglobina basal, en mg/dl					
≤ 9	61/302(20,20)	1,44	0,77- 2,70	2,27	1,01-5,10
> 9		Ref		Ref	
Edad de inicio de ARV, en meses					
< 18 meses	69/249(27,71)	Ref,		Ref	
18 a 35 meses	46/ 249(18,47)	1,10	0,41 - 0,97	1,50	0,41-5,50
36 a 59 meses	42/249(16,87)	0,69	0,22 - 2,15	1,28	0,28-5,85
≥60 meses	92/ 249(36,95)	0,25	0,06 - 0,95	0,46	0,06-3,20

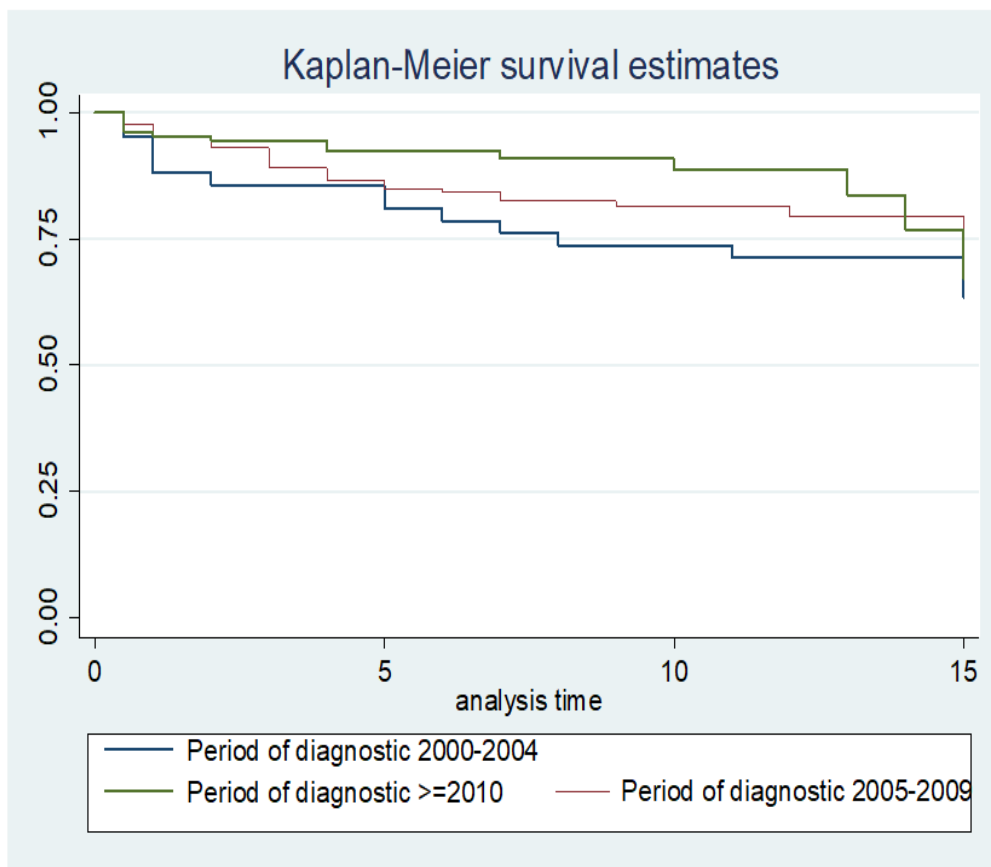
El Tiempo total de seguimiento de los 302 niños fue de 2.522,5 años-persona. Se observaron 52 muertes, la tasa de mortalidad general fue de 2,06 / 100 años persona. Al 1er. Año se registraron 10 óbitos (3.3% IC95% 1,5-6,0), a los 5 años 32 óbitos (10.6%IC95% 7,3-14,6), a los 10 años 44 óbitos (14,50% IC95% 10,7-19,6). La mortalidad global al final del periodo fue de 17,2%(IC:13,1%-21,9%). 25 niños con VIH (8,8%) fueron perdidos de seguimiento.

En el análisis bivariado se observó que la mortalidad era diferente según: edad al momento del diagnóstico > 5 años, período de diagnóstico  $\geq$  al año 2010, estadio de infección 2, nivel de hemoglobina basal  $\leq 9$ mg/dl, carga viral basal  $\geq 100.000$  y edad al inicio de Antirretrovirales  $\geq 60$  meses. (Tabla 3). En el modelo de riesgos proporcionales (Cox) aquellos niños con niveles de hemoglobina  $\leq 9$ g/dl en la línea de base tuvieron un riesgo de muerte dos veces mayor en comparación con aquellos con niveles >9g/dl ( HR: 2,27; intervalo de confianza 95%,1.01-5.10). El riesgo de muerte fue 74% menor en los niños diagnosticados igual o posterior al año 2010 que los diagnosticados antes del año 2010. [HR = 0.26 (IC 95%, 0.07-0.88)] ( Figura 3, Figura 4).

**Figura 6- Riesgo de mortalidad en los niños con VIH en el Paraguay, estratificado por nivel basal de hemoglobina ( $\leq 9$  versus >9 mg/dl).**



**Figura 7-Riesgo de mortalidad en niños con VIH en el Paraguay según periodo de diagnóstico (2000-2004, 2005-2009,  $\geq 2010$ ).**



## 7- DISCUSION.

La tasa de mortalidad general fue de 2,06 muertes/100 años- persona en los niños que adquirieron la infección del VIH por transmisión madre-hijo en el Paraguay. Adicionalmente la mortalidad acumulada fue de 17,2%. La tasa encontrada fue más elevada que la encontrada en una cohorte de 13 años de seguimiento en un estudio multicentrico realizado en EEUU en donde se reportó una tasa de 1,47 muertes/100 personas-año (95% IC: 1,31-1,65)<sup>23</sup>. Sin embargo resulta limitante la comparación de los niños paraguayos con los niños estadounidenses. La mortalidad fue más elevada que la encontrada en las 2 cohortes de Belo Horizonte ,Brasil y la de Buenos Aires ,Argentina (9.7,15 y 3,4 % respectivamente)<sup>6-7-8</sup>

Badie et al en Irán realizaron un estudio con 1495 pacientes con VIH. El total de 259 (17.3%) fue perdido de seguimiento después de su primera visita y 260 (17,4%) fue perdido en los 6 meses siguientes de la 1era visita<sup>30</sup>. En nuestro estudio, el 8,8% de los niños fueron perdidos de seguimiento. El bajo nivel de perdida de seguimiento puede ser explicado por que la mayoría de los niños del Paraguay debían acudir al Centro de referencia para niños con VIH ubicado en la capital del país para la realización de cd4, carga viral y expendio de medicamentos antirretrovirales, en consecuencia existía concentración de la atención integral a personas con VIH y también de los registros lo que facilitaba el seguimiento.

Los factores de riesgo de mortalidad que han sido reportados en niños con VIH incluidos la carga viral y el bajo porcentaje de CD4, son además marcadores de infección progresiva por el VIH. Monfenso y col en un estudio realizado en 254 niños con VIH encontraron que la carga viral mayor a 100.000 copias/ml y el recuento de cd4 menor al 15% fueron factores predictores independientes con un incrementado riesgo de progresión de la enfermedad y muerte<sup>31</sup>.

Los patrones de cambios en la carga viral de niños con VIH por transmisión madre-hijo que no recibieron tratamiento difieren de los patrones encontrados en niños y adultos. Los niños con VIH que adquirieron la infección por transmisión perinatal presentan carga viral por periodos prolongados<sup>32</sup>. Los dos marcadores de laboratorio claves - ARN plasmático y el conteo de linfocitos

CD4 +- son predictores independientes del curso clínico entre lactantes y niños infectados por el VIH. Palumbo y colaboradores encontraron en su estudio con 556 niños con VIH que la relación lineal, edad-dependiente entre el ARN plasmático log10 y el riesgo relativo de progresión de la enfermedad apoya fuertemente los esfuerzos terapéuticos para alcanzar niveles de virus plasmáticos tan bajos como sea posible en los niños<sup>33</sup> En nuestro estudio la carga viral fue significativa en el modelo bivariado mas desapareció en el modelo de Cox final. A pesar de que los datos indican que una elevada carga viral plasmática se encuentra asociada a progresión de enfermedad, el valor predictivo de la concentración de RNA del VIH para la progresión de la enfermedad y muerte para un niño en forma individual es moderado <sup>26</sup>. Esto es debido a que la carga viral plasmática presenta dificultades para su interpretación durante el primer año de vida porque los valores son altos y tienen menor valor predictivo de progresión que en niños mayores a 1 año <sup>28</sup>

En este estudio, en referencia a la anemia como factor predictor de mortalidad concuerdan con los de Moreira-Silva y colaboradores que encontraron que la anemia se encontraba asociada a la mortalidad (OR=6,73; 95% CI 1,53-29,64). La anemia es una complicación común de la infección por el VIH en pediatría, por lo tanto es de suma importancia desarrollar estrategias para la evaluación nutricional de los niños con VIH con énfasis en la prevención y el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro y en otras anemias nutricionales. En el presente estudio, el hecho de que el diagnóstico del VIH en los niños fue en el 2010 y posterior represento un 74% menor riesgo de muerte que los diagnosticados antes del año 2010. El fortalecimiento de la descentralización de la atención integral a los niños con VIH y la mejoría en el acceso a la terapia antirretroviral puede contribuir a explicar las diferencias entre el hazard ratio de mortalidad entre los periodos antes y durante y después del año 2010.

Nuestro estudio presenta limitaciones. Primero, en el Paraguay se estima un sub-registro de hechos vitales (nacimientos y defunciones) del 30% , por lo que podríamos tener sub-estimación de muertes. A fin de disminuir la limitación del sub-registro de mortalidad para el presente estudio se cruzaron los datos de los certificados de defunciones con causas de muerte del CIE10 relacionadas al SIDA, con los datos de las historias clínicas y la base de datos



de retiro de antirretrovirales. En segundo lugar, al igual que todos los estudios en los que se realiza el resumen de datos demográficos y clínicos, en nuestro estudio faltaban datos. El tamaño de muestra general es moderado; sin embargo, el número de co-variables en nuestro modelo reduce efectivamente el tamaño de la muestra. Por lo tanto, se deben tener precauciones en la interpretación de datos de datos. Para disminuir las limitaciones inherentes a diseños de cohortes retrospectivas que utilizan como fuente secundaria las fichas clínicas de los niños con VIH, se utilizó un formato estandarizado de recolección de datos.

A pesar de estas limitaciones, creemos que estos datos reflejan con precisión la mortalidad por VIH en niños infectados con VIH en Paraguay. A medida que el mundo avanza hacia la meta de la eliminación de la transmisión de madre a hijo, se debe hacer mayor hincapié en diagnosticar y tratar la infección por VIH en mujeres embarazadas en el Paraguay para prevenir la transmisión perinatal, en el acceso al diagnóstico precoz de niños nacidos de infectados por VIH a través de la transmisión materno-infantil y en el tratamiento de los que se han infectado antes de que desarrollen una enfermedad más avanzada. Además fortalecer el soporte nutricional en los Servicios de atención integral del VIH y puede coadyuvar para la disminución de las muertes relacionadas al VIH.

## **8-CONCLUSIONES**

La mortalidad global al finalizar el periodo de seguimiento de los niños diagnosticados con VIH en el periodo comprendido entre el 2000 y el 2014 fue elevada.

La mortalidad al año, a los 5 años y 10 años del diagnóstico fue elevada y progresivamente en aumento.

El factor asociado con la mortalidad encontrado fue la hemoglobina basal menor o igual a 9 mg/dl y el periodo de diagnóstico 2010 o posterior presento una probabilidad menor de muerte que el periodo anterior al 2010.

Con los hallazgos de este estudio, se cuenta con información para la implementación de estrategias para fortalecer el diagnóstico del binomio madre e hijo en forma precoz, asegurar el acceso a la profilaxis/tratamiento antirretroviral, la adherencia a la ARV y la mejoría de la evaluación precoz y sistemática de la anemia y su consecuente tratamiento en los servicios de atención integral del Paraguay.

## 9- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1- Hoja informativa 2016. Programme on HIV/AIDS (UNAIDS).[10 feb 2017]. Disponible en : <http://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
- 2- Hammer S, Gibb D, Havlir D, Mofenson VB, Vella S. Expansión del tratamiento antirretroviral en los entornos con recursos limitados. Directrices para un enfoque de salud pública. Ginebra: OMS. 2002: 20-6.
- 3-Cotton MF, Violari a, Otwombe K, et al, for the CHER Study Team. Early time-limited antirretroviral therapy versus deferred therapy in South African infants infected with HIV: results from the children with HIV early antirretroviral (CHER) randomised trial. Lancet 2013; 382:1555-63.
- 4-Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. New England Journal of Medicine. 2008; 359(21): 2233-2244.
- 5-Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard, Dabis F. et al. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. The Lancet.2004; 364(9441): 1236-1243.
- 6- Cardoso CA, Pinto JA, Candiani TM, Carvalho RD, Linhares RM, Goulart MA. et al. The impact of highly active antiretroviral therapy on the survival of vertically HIV-infected children and adolescents in Belo Horizonte, Brazil. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 2012; 107(4): 532-538.
- 7- Moreira-Silva SF, Zandonade E, Miranda AE. Mortality in children and adolescents vertically infected by HIV receiving care at a referral hospital in Vitoria, Brazil. BMC infectious diseases. 2015; 15(1): 155.
- 8- Rodríguez de Schiavi MS, Scrigni A, García Arrigoni P, Bologna R, Barboni G, Redondo J, et al. Tratamiento antirretroviral de gran actividad en niños VIH positivos: Evolución de la enfermedad relacionada con parámetros clínicos, inmunológicos y virológicos al comienzo del tratamiento. Archivos argentinos de pediatría. 2009; 107(3): 212-220.

- 9- Organización Panamericana de la Salud (OPS). Indicadores Básicos de Salud Paraguay, 2016. OPS. 2016. [citado en 10 jan 2017]. Disponible en : [http://www.paho.org/par/index.php?option=com\\_content&view=article&id=25:indicadores-basicos-salud&Itemid=135](http://www.paho.org/par/index.php?option=com_content&view=article&id=25:indicadores-basicos-salud&Itemid=135)
- 10- Población urbana (% del total) Naciones Unidas, Perspectivas de la urbanización mundial.[citado en 10 feb 2017]. Disponible en : <http://datos.bancomundial.org/indicador/SP.URB.TOTL.IN.ZS>
- 11-Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Análisis de Situación de Salud de las 18 Regiones Sanitarias de Paraguay: Marco teórico y metodología. Asunción, 2012.
- 12-Organización Panamericana de la Salud. Perfil de los Sistemas de Salud de Paraguay: Monitoreo y análisis de los procesos de cambio y reforma Washington D.C. OPS, 2008 [citado 1 de noviembre 2017]. Disponible en : [http://www.mspbs.gov.py/planificacion/wpcontent/uploads/2012/07/Perfil Sistema Salud-Paraguay 2008.pdf](http://www.mspbs.gov.py/planificacion/wpcontent/uploads/2012/07/Perfil_Sistema_Salud-Paraguay_2008.pdf)
- 13- Constitución Nacional de la República del Paraguay, 1992.
- 14- Allum J, Bejarano M. Sistema de Salud del Paraguay Rev. Salud Pública Parag. 2011; Vol. 1 (1): 13-25.
15. Caballero E. Introducción al sector salud del Paraguay. Una aproximación conceptual y metodológica para el análisis sectorial. [ citado 1 de noviembre 2017]. Disponible en <http://desarrollo.org.py/admin/app/webroot/pdf/publications/12-10-2015-11-10-08-657753886.pdf>
- 16-. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Plan Estratégico 2007-2011. Hacia la democratización de la información en salud en el marco de la Reforma de Salud: Desarrollo del Sistema Nacional de Información en salud.
17. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPyBS). Situación Epidemiológica del VIH, Paraguay 2016. MSPyBS. 2016.
- 18- Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Guía Nacional de Vigilancia y Control de Enfermedades- Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica 2015. [serial on the internet]. MSPyBS. 2015. [citado 10 jan 2017]. Disponible en : <http://www.vigisalud.gov.py/documentos/Guia-Vigilancia-2015.pdf>
- 19- Organización Mundial de la Salud. Definición de la OMS de caso de infección por el VIH a efectos de la vigilancia y revisión de la estadificación

clínica y de la clasificación inmunológica de la enfermedad relacionada con el VIH en adultos y niños. OPS.2009. [citado 11 feb 2017]. Disponible en : [http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2009/DEFINICION\\_ESTADIFICACION\\_2.pdf](http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2009/DEFINICION_ESTADIFICACION_2.pdf)

20- Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPyBS). Normas nacionales de tratamiento antirretroviral en niños. MSP y BS 2011. [citado 10 feb 2017]. Disponible en: [http://www.pronasida.gov.py/images/documentos/guias\\_tratamientos/norm\\_tarvninos2011.pdf](http://www.pronasida.gov.py/images/documentos/guias_tratamientos/norm_tarvninos2011.pdf)

21-Alcamí, J., & Coiras, M. (2011). Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(3), 216-226.

22- de Wolf F, Spijkerman I, Schellekens PT, Langendam M, Kuiken C, Bakker M, Goudsmit J. AIDS prognosis based on HIV-1 RNA, CD4+ T-cell count and function: markers with reciprocal predictive value over time after seroconversion. *Aids*. 1997; 11(15): 1799-1806.

23- Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib KJ, O'shaughnessy MV, Montaner JS. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *Jama*. 2001; 286(20): 2568-2577.

24- Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, Lew JF, Mofenson L, Almy S, Smeriglio V. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. *New England Journal of Medicine*. 1997; 336(19): 1337-1342

25- HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *The Lancet*. 2003; 362(9396): 1605-1611.

26- Dunn D., Woodburn P., et al HIV Pediatric Prognostic Markers Collaborative Study and the CASCADE Collaboration. Current CD4 and the short – term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *J Infect Dis* 2008;197 (3):398-404.

27- Organización de las Naciones Unidas. Objetivos desarrollo sostenible. ONU 2016. [citado 17 jan 2017]. Disponible en: <http://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>

28- Fondo de Población de las Naciones Unidas. Evaluación del programa del país: Paraguay. [citado 17 jan 2017]. Disponible en: <http://www.unfpa.org.py/publicaciones/>

29- MSPBS/OPS: Perfil de salud de la niñez de Paraguay. Paraguay, 2011. Subsistema de Información de las Estadísticas Vitales, Dirección de

Bioestadística, MSPBS. Asunción, 2009. Disponible en: <http://www.paho.org/par>

30- Badie BM, Nabaei G, Rasoolinejad M, Mirzazadeh A, McFarland W. Early loss to follow-up and mortality of HIV-infected patients diagnosed after the era of antiretroviral treatment scale up: a call for re-invigorating the response in Iran. *Int J STD AIDS*. 2013 Dec; 24(12):926-30. PMID: 23970628

31-Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA 3rd, Bethel J, Rich K, Pahwa S, Moya J Jr, Nugent R, Read J. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *J Infect Dis*. 1997 May; 175(5):1029-38. (Citado 1 de noviembre) Disponible en [http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0956462413491733?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori:rid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0956462413491733?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed)

32- Abrams EJ, Weedon J, Steketee RW, et al. Association of human immunodeficiency virus (HIV) load early in life with disease progression among HIV-infected infants. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. *J Infect Dis*. 1998; 178(1):101-108. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9652428>.

33. Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, et al. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. *JAMA*. 1998; 279(10):756-761. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9508151>.)

34- Brady MT, Oleske JM, Williams PL, Elgie C, Mofenson LM, Dankner WM, et al. Declines in mortality rates and changes in causes of death in HIV-1-infected children during the HAART era. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Jan; 53(1):86-94

## Anexo 1:

**1...Nombres y apellidos;.....**

### 3 Fecha de nacimiento

**4- Sexo** [    ] 1-Masculino 2- Femenino

**5- Código o nombre.....**      **6 Fecha de nacimiento .....**      **7-C.I.Nro.....**

**10. Grado de instrucción** [ ] 1-Analfabeto 2-Primaria 3-Secundaria 4-Técnico 5-Universitario

**18. Fecha de diagnostico:**

**19. Edad: al diagnóstico** [    ] 1. Horas 2. días 3. Meses 4 años .....

## Convivencia del niño al momento del diagnostico

1 con la madre con o sin el padre 2. con el padre 3. con los abuelos 4. con otros familiares 5. hogar de  
huerfanos/vih

## 20. Estadio Clínico WHO

21. Peso al ingreso	Peso a los 12 meses	Ultimo registro de peso
---------------------	---------------------	-------------------------

22. Talla al ingreso	Talla a los 12 meses	Ultima talla registrada
----------------------	----------------------	-------------------------

[illegible]

24. CV al ingreso	CV 12 meses	Ultima cv
-------------------	-------------	-----------

25 HB al ingreso-----HB 12 meses

26. Status de la madre al diagnostico: 1. Viva 2. Fallecida 3.. desconocido.

27. Infeccion Oportunista al momento del diagnostico: 1 si 2. No

28. Tipo de infección oportunista

**Datos del niño/ niña**

**29- Fecha de diagnóstico de sida**

**30. Edad de diagnóstico de sida**

**31. CV al momento de diagnóstico de sida**

**32. cd4 al diagnóstico de sida**

**33. Enfermedad indicadora de sida**

**34. Talla al momento del diagnóstico de sida**

**35 Peso al momento de diagnóstico de sida**

**36. Numero de infecciones oportunistas antes del inicio de la TARV**

**37. Candidiasis oral 1. Si 2. No**

**38. Fecha de inicio de TARV**

**39. Esquema de inicio de TARV**

**40. Esquema actual de TARV**



## Anexo 2: Documento de aprovação comitê de ética em pesquisa

	<b>MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL</b>		
<b>Instituto de Medicina Tropical</b>			
<small>DIRECCION DE INVESTIGACION Y DOCENCIA</small>			

---

Asunción, 2 de febrero de 2015

**Dra. Gloria Aguilar Barreto**  
**Centro de Ciencias da Saude**  
**Programa de Pos-graduação em Doenças Infecciosas**

Hemos examinado las modificaciones del Protocolo de "Predictores de mortalidad en niños menores de 15 años que adquirieron el VIH por transmisión madre – hijo en el Paraguay" que se conforman con las recomendaciones. El estudio puede ser aprobado.

Sin otro particular, le saludamos muy atentamente.

  
**Prof. Dr. Antonio Arbo Sosa**  
**Director de Investigación y Docencia**

### **Anexo 3: Artigo aceito para publicación en AIDS & Behavior**

#### **Mortality rate and Predictors in children under 15 years old who acquired HIV from mother to child transmission in Paraguay**

Gloria Aguilar<sup>1,2,3</sup>, Angélica Espinosa Miranda<sup>3</sup>, George W. Rutherford<sup>4</sup>, Sergio Muñoz<sup>5</sup>, Nancy Hills<sup>6</sup>, Tania Samudio<sup>2</sup>, Fernando Galeano<sup>7</sup>, Anibal Kawabata<sup>8</sup>, Carlos Miguel Rios González<sup>8</sup>.

#### **Abstract**

We estimated mortality rate and predictors of death in children who acquired HIV from mother-to-child transmission in Paraguay. We conducted a cohort study among children <15 years of age at enrollment, in 2000-2014. We abstracted clinical data from medical records, and we obtained data from records and death certificates. We used the Cox model for the multivariate analysis of mortality predictors. A total of 302 subjects were included in the survey, 216 (71.6%) were younger than five years old, 148(51.0%) male, and 214(70.9%) from Asunción metropolitan area. There were 52(17.2%) deaths, resulting in an overall mortality rate of 2.06 deaths/100 person-years. Those children with hemoglobin levels  $< \leq 9\text{g/dL}$  at baseline had two-times higher hazard of death compared to those with levels  $> 9\text{g/dL}$  (hazard-ratio: 2.27 ;95%confidence interval,1.01-5.10). The mortality of HIV children in Paraguay is high, and anemia is associated with mortality. Improving prenatal screening to find cases earlier and improving pediatric follow-up are needed.

## Resumen

Estimamos la tasa de mortalidad y los predictores de muerte en niños que contrajeron el VIH de la transmisión de madre a hijo en Paraguay. Se realizó un estudio de cohorte entre los niños <15 años de edad en la inscripción, en 2000-2014. Se extrajeron los datos clínicos de los registros médicos, y se obtuvieron datos de los registros y certificados de defunción. Se utilizó el modelo de Cox para el análisis multivariada de los predictores de mortalidad. Un total de 302 sujetos fueron incluidos en la encuesta, 216(71.6%) eran menores de cinco años, 148(51.0%) varones y 214(70.9%) del área metropolitana de Asunción. Hubo 52(17.2%) muertes, lo que resultó en una mortalidad general de 2.06 muertes/100 años-persona. Aquellos niños con niveles de hemoglobina <9g/dL en la línea de base tuvieron un riesgo de muerte dos veces mayor en comparación con aquellos con niveles  $\geq 9$ g/dL (razón de riesgo:2,27; intervalo de confianza 95%,1.01-5.10). La mortalidad de los niños con VIH en Paraguay es alta y la anemia está asociada con la mortalidad. Se necesita mejorar la atención prenatal para detectar casos en forma más precoz y mejorar el seguimiento pediátrico.

## INTRODUCTION

HIV remains a massive and ongoing public health problem despite the widespread introduction of antiretroviral therapy (ART) and impressive declines in incidence. In 2015 2.1 million [1.8 million - 2.4 million] of people were newly infected with HIV worldwide, including 150 000 [110 000-190 000] infants [1]. The introduction of the highly active antiretroviral therapy (ART) in 1996 has improved survival and quality of life among people living with HIV worldwide with implications for public health [2]. Early initiation of ART in infants reduces child mortality by up to 76% [3]. Without ART, 15% of HIV-infected infants die by 6 weeks, 50% by age of 2 years, and 80% by 5 years [4].

In Latin America, despite advances in the control of the HIV epidemic, trends in pediatric HIV survival and predictors of mortality have not been well characterized. In Brazil, cohort studies in children living with HIV infection, followed since diagnosis, were conducted in Belo Horizonte and Vitoria. They found cumulative mortality rates of 9.7%, and 15.0% by 15 years of age respectively [5,6]. In Buenos Aires, Argentina, the mortality rate has been reported to be 0.86 deaths per 100 person-years and overall mortality 3.4% [7]. Predictors of mortality in these studies were age <1 year at the time of diagnosis, having advanced clinical and immunological disease, CD4+ percentage <15% and HIV plasma viral load  $\geq 100,000$  copies/mL.

Data are quite limited on mortality among children with perinatally transmitted HIV infection for Latin American countries, and there are even fewer data in Paraguay. To date, there is not a sufficiently clear picture of trends in survival and risk factors for mortality to enable program planners to evaluate and implement strategies to reduce mortality in children living with HIV. Our goal in this study was to estimate mortality rate and predictors of mortality in children who acquired HIV from mother to child transmission in Paraguay. The analysis of mortality in children with HIV in Paraguay is crucial, with implications for both individuals and public health. In addition to assessing the needs relating to patient care and the establishment of public policies, mortality attributable to HIV represents a key indicator to assess interventions aimed at prolonging life.

## **METHODS**

### *Study design*

We conducted a retrospective cohort study among persons living with HIV infection (PLWH) who were <15 years of age at enrollment and who acquired HIV from mother to child transmission in Paraguay and were born from January 2000 to December 2014.

### *Study setting and historical context*

Paraguay has a population of 6,854,536 million people distributed across 17 geographic regions and the capital city of Asunción [8]. The HIV epidemic in the country is concentrated in high-risk groups such as men who have sex with men, female commercial sex workers, people who inject drugs, and transgender individuals. Mathematical models suggest that around 17,500 people in

Paraguay were living with HIV in 2015, with HIV prevalence of 0.4% among Paraguayans 15 years and older [9].

### *Study population and sampling*

The study population comprised all children age <15 years who acquired HIV from mother to child diagnosed according to the Paraguayan National HIV Program's criteria (a plasma HIV-1 RNA level on PCR of >1000 copies/mL in children <18 months and a confirmed HIV antibody test in children ≥18 months of age) and who received care at one of the four clinics offering comprehensive HIV care, the Institute of Tropical Medicine, the Itagua National Hospital, the Ciudad del Este Regional Hospital, and the Encarnación Regional Hospital. These hospitals are distributed in the 4 main health regions of the country, they are located in urban areas, but they are responsible for providing care to people from urban and rural areas. They are the only ones with trained human resources for caring and following-up children with HIV infection.

### *Data collection*

We abstracted data from clinic records, using a standardized form that included demographic, diagnostic, clinical and ART initiation data. We obtained date of death from clinic records and confirmed deaths using the national death certificate database from the Paraguay's Department of Statistics and Census. For children whose information about death was unknown, we used date of the last recorded visit to the clinics offering comprehensive HIV care as the date of censor. We abstracted the date and the values of CD4 cell counts (in cells/μL) and CD4 percentage in younger children and plasma HIV viral load (in copies/mL) from the initial medical evaluation from the Expert Information

System of the National AIDS Program database. Children initiated ART per national guidelines, which were based on CDC recommendations: clinical stage B1 or C or severe immunosuppression per age specific CD4 before 2011 [10] and from 2011 onwards for any child <12 months of age with confirmed HIV infection regardless of CD4 percentage or clinical stage.

### *Statistical Analyses*

Our principal outcome variable was mortality, measured from date of birth. The follow up started at the moment of HIV diagnosis until age 15 for kids that aged out. We used survival analysis techniques to estimate the incidence of death at 1 year, 5 years and 10 years of diagnosis. We examined the following characteristics as potentially associated with mortality: age, both as a continuous variable and categorized into three groups (<1, 1 to < 6 and 6 years or older); residence (metropolitan, which included Asunción and the Central Region, and other, including Alto Parana and Encarnación); stage of HIV infection based on age-specific CD4 cell count or percentage (Stage 1, Stage 2, Stage 3); diagnostic period, categorized into 3 groups: 2000-2004, 2005-2009, and 2010 to present; baseline hemoglobin levels, dichotomized as <9 and ≥9g/dL. We used Stata version 14.0 (Stata Corporation, College Station, Texas, USA) for data analysis

We used descriptive statistics such as frequencies for categorical variables and median and interquartile ranges (IQRs) for continuous variables to describe the general characteristics of the cohort. We used the Cox proportional hazard model for the multivariate analysis of predictors of mortality using the following covariates: age at diagnosis, residence, diagnostic period, baseline

viral load, stage of infection, hemoglobin at admission, and age at ART initiation. The proportional assumptions for the Cox model were met in the analyses.

### *Ethical considerations*

The Ethics Committee of the Institute of Tropical Medicine in Paraguay approved this study. The data collected from the charts were used exclusively for the purposes of this study. The patients' identity was kept confidential by use of surrogate participant identifiers.

## **RESULTS**

A total of 302 children <15 years old who acquired HIV infection from mother-to-child transmission were included in this study. Of the study participants, 216 (71.5%) subjects were younger than five years of age, 129 (42.7%) had been diagnosed in 2010 or later and 131 (43.3%) from 2005 to 2009, 148 (51.0%) were male, and 214 (70.8%) were from Asunción. Clinically, 200 (66.2%) had a HIV viral load greater or equal to 100,000 copies/mL, and 241 (79.8%) had hemoglobin levels > 9 g/dL (Table 1). Two hundred twenty-six (82.2%) initiated ART during the study period. Of these, 69 (27.7%) were younger than 18 months of age at the time of ART initiation.

We followed participants for 2,522.5 person-years. There were 52 deaths (17.2%, 95% confidence interval [CI], 13.1-21.9%), resulting in an overall mortality rate of 2.06 deaths per 100 person-years. In the first year there were 10 deaths (3.3%, 95% CI 1.5-6.0%), at 5 years 32 deaths (10.6%, 95% CI, 7.3-14.6%), and at 10 years 44 deaths (14.5 %, 95% CI, 10.7- 19.06%). A total of 8.8% of the children were lost to follow-up. In the final Cox proportional hazards



analysis hemoglobin <9 g/dL was found to be significantly associated with mortality [hazard ratio = 2.27 (95 CI%, 1.01-5.10)]. Lastly, the hazard ratio for death for children diagnosed in the periodo  $\geq 2010$  compared to those diagnosed before 2010 was marginally reduced [hazard ratio = 0.26 (95 CI%, 0.07-0.88)] (Table 2, Figure 1, Figure 2).

## DISCUSSION

We found an overall mortality rate of 2.06 deaths per 100 person-years among children who had acquired HIV infection by mother-to-child transmission in Paraguay. Additionally the cumulative mortality at the end of the study period was 17.2%. The rate found was higher than that found in a cohort with 13 years of follow-up in a multicenter US study where the rate was 1.47 deaths per 100 person-years (95% CI 1.31-1.65) [11]. Additionally the cumulative overall mortality at the end of the study period was higher than that found in the two Brazilian or the Argentine cohorts (3.4-15.0%) [5,6,7].

Badie et al conducted a study of 1,495 HIV-infected children in Iran, 259 (17.3%) were lost to follow-up after their first visit and 260 (17.4%) were lost in the 6 months following the first visit [12]. In our study, 8.8% of the children were lost to follow-up. The lower level of loss of follow-up can be explained by the fact that the majority of Paraguayan children go to the national reference center for HIV-infected children in Asunción for CD4, viral load and dispensing of antiretroviral drugs. Consequently, there is a concentration of comprehensive care services for people with HIV and also centralized records that facilitated follow-up.

Risk factors for mortality that have been reported for children included high viral load and low CD4 percentage, which are markers of longer and more progressive infection. Mofenson et al., in a study of 254 children with HIV found that the viral load greater than 100,000 copies/ml and the CD4 count below 15% were independent predictors with an increased risk of disease progression and death [13]. In general, children with HIV infection, who acquired it through perinatal transmission, have prolonged viremia [14]. Palumbo et al. found in a study that evaluated 556 HIV-infected children that there was a linear, age-dependent relationship between  $\log_{10}$  plasma RNA and the relative risk of disease progression, which they interpreted as strongly supporting therapeutic efforts to achieve plasma levels of virus as low as possible in children [15]. We were unable to demonstrate similar independent association between plasma viral load at baseline and death, but we may have had insufficient power to detect an effect. Alternatively, this may be due to difficulties in interpreting plasma viral load levels during the first year of life (in our cohort more than one quarter were less than one year old at the time of diagnosis) because the values are high and have a lower predictive value of progression than in children older than 1 year old [15].

We found that baseline anemia was a strong predictor of mortality. This is in agreement with a Brazilian study, which found that anemia was strongly associated with mortality in HIV children (OR=6.73) [6]. Anemia is a common complication of HIV infection in pediatrics; while this is most likely anemia of chronic disease, it is nonetheless important to develop strategies for the nutritional assessment of children with HIV with an emphasis on the diagnosis and treatment of iron-deficient and other nutritional anemias. In the present

study, the fact that the diagnosis of HIV in children was between the period of 2010 and more having was found to be protective factors. Increased decentralization of health care for people living with HIV / AIDS and improved access to antiretroviral therapy for children in Paraguay may contribute to explain the differences between the mortality hazard ratio between periods before and during and after 2010.

Our study has limitations. First, in Paraguay, it is estimated that 30% of births and deaths are not reported [16], so we may have under ascertained deaths. In order to reduce under ascertainment, we extracted data from death certificates that indicated the international certificate of death version 10 (ICD10) related to AIDS and cross referenced them with clinical records and the national ART database. Secondly, like all studies that abstract demographic and clinical data, there were missing data in our study. The overall sample size is moderate; however, the number of covariates in our model effectively reduces the sample size. Therefore, cautions should be taken in the data interpretation of data. To reduce the inherent limitations of retrospective cohort designs using clinical records of children with HIV as a secondary source, we used a standardized data collection form.

Despite these limitations, we believe that these accurately data reflect are accurately reflecting HIV mortality in HIV-infected children in Paraguay. As the world moves toward the goal of elimination of mother-to-child transmission [17], greater emphasis needs to be placed on diagnosing and treating HIV infection in pregnant women in Paraguay to prevent perinatal transmission, on screening infants born to HIV-infected mothers for HIV infection early in infancy,

and on treating those who have become infected before they develop more advanced disease.

## REFERENCES

1. United Nations Joint Programme on HIV/AIDS. *Global AIDS Update 2016*. Available at [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/global-AIDS-update-2016\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf). Accessed 11 February 2017.
2. Hammer S, Gibb D, Havlir D, Mofenson VB, Vella S. Expansion of antiretroviral treatment in environments with limited resources. Guidelines for a public health approach. Geneva: WHO. 2002: 20-6. Accessed 10 February 2017. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42532/1/WHO\\_HIV\\_2002.01\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42532/1/WHO_HIV_2002.01_spa.pdf).
3. Cotton MF, Violari a, Otwombe K, et al. Early time-limited antiretroviral therapy versus deferred therapy in South African infants infected with HIV: results from the Children with HIV Early Antiretroviral (CHER) randomised trial. *Lancet* 2013; 382:1555-1563.
4. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2233-44.
5. Cardoso CA, Pinto JA, Candiani TM, et al. The impact of highly active antiretroviral therapy on the survival of vertically HIV-infected children and adolescents in Belo Horizonte, Brazil. *Mem Instituto Oswaldo Cruz*. 2012; 107: 532-38.
6. Moreira-Silva SF, Zandonade E, Miranda AE. Mortality in children and adolescents vertically infected by HIV receiving care at a referral hospital in Vitória, Brazil. *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 155.

7. Rodríguez de Schiavi MS, Scrigni A, García Arrigoni P, et al. Tratamiento antirretroviral de gran actividad en niños VIH positivos: Evolución de la enfermedad relacionada con parámetros clínicos, inmunológicos y virológicos al comienzo del tratamiento. *Archiv Argentín Pediatría*. 2009; 107: 21-220.
8. Panamerican Health Organization. *Indicadores básicos de salud Paraguay, 2016*. Washington, DC: Pan American Health Organization, 2016. Accessed 10 January 2017. Available at: [http://www.paho.org/par/index.php?option=com\\_content&view=article&id=25:indicadores-basicos-salud&Itemid=135](http://www.paho.org/par/index.php?option=com_content&view=article&id=25:indicadores-basicos-salud&Itemid=135).
9. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPyBS). *Situación epidemiológica del VIH, Paraguay 2015*. Asunción, Paraguay: MSPyBS, 2015. Accessed 10 February 2017. Available at: <http://www.pronasida.gov.py/images/documentos/inf%20epi%20vih%202015%20final.pdf>.
10. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection*. Accessed 26 October 2016. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.
11. Brady MT, Oleske JM, Williams PL, et al. Declines in mortality rates and changes in causes of death in HIV-1–infected children during the HAART era. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 53:86–94.
12. Badie BM, Nabaei G, Rasoolinejad M, Mirzazadeh A, McFarland W. Early loss to follow-up and mortality of HIV-infected patients diagnosed after the era of antiretroviral treatment scale up: a call for re-invigorating the response in Iran. *Int J STD AIDS*. 2013; 24:926-30.

13. Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA 3rd, et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *J Infect Dis.* 1997; 175:1029-38.
14. Abrams EJ, Weedon J, Steketee RW, et al. Association of human immunodeficiency virus (HIV) load early in life with disease progression among HIV-infected infants. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. *J Infect Dis.* 1998; 178:101-08.
15. Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, et al. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. *JAMA.* 1998; 279:756-761.
16. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPyBS), Pan American Health Organization. *Perfil de salud de la niñez de Paraguay. Paraguay, 2011.* Asunción, Paraguay: Subsistema de Información de las Estadísticas Vitales, Dirección de Bioestadística, MSPyBS, 2009. Available at: <http://www.paho.org/par>. Accessed 28 March 2017.
17. United Nations Joint Programme on HIV/AIDS. *On the fast-track to an AIDS-Free Generation 2016.* Accessed 30 March 2017. Available at: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/GlobalPlan2016\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/GlobalPlan2016_en.pdf)

**Table 1. Baseline characteristics of children with HIV infection, Paraguay, 2000 – 2014 (N = 302)**

Characteristics	n	%
Age of diagnosis, in years		
<1 year	71	23.6
1 a 5 years	145	48.0
>5 years	86	28.4
Period of diagnostic		
2000 - 2004	42	13.9
2005 - 2009	131	43.4
≥ 2010	129	42.7
Sex		
Male	148	51.0
Female	142	48.0
Home		
Metropolitan area	214	70.9
Another area	88	29.1
Baseline viral load, in copies ml		
≤ 100.000	102	33.7
>100000	200	66.3
Stage of infection		
Stage 1	109	39.7
Stage 2	71	25.8
Stage 3	95	34.5
Baseline Hemoglobin, in mg/dl		
> 9	241	79.8
≤9	61	20.2
Age of ART initiation, in months		
< 18 months	69	27.7
18 to 35 months	46	18.5
36 to 59 months	42	16.8
≥60 months.	92	36.0

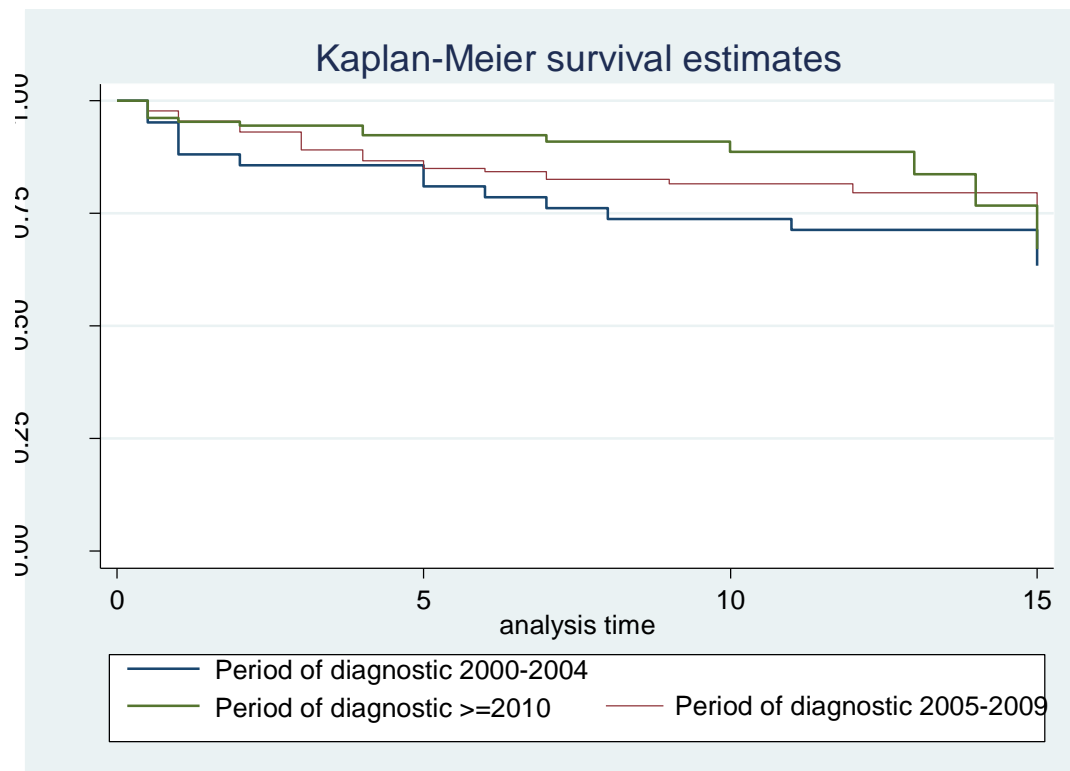
\*Another area: people living in other areas of the country ( except the metropolitan area of Asuncion

**Table 2. Risk factors for mortality among HIV-infected children, Paraguay, 2000 - 2014. (N = 302)**

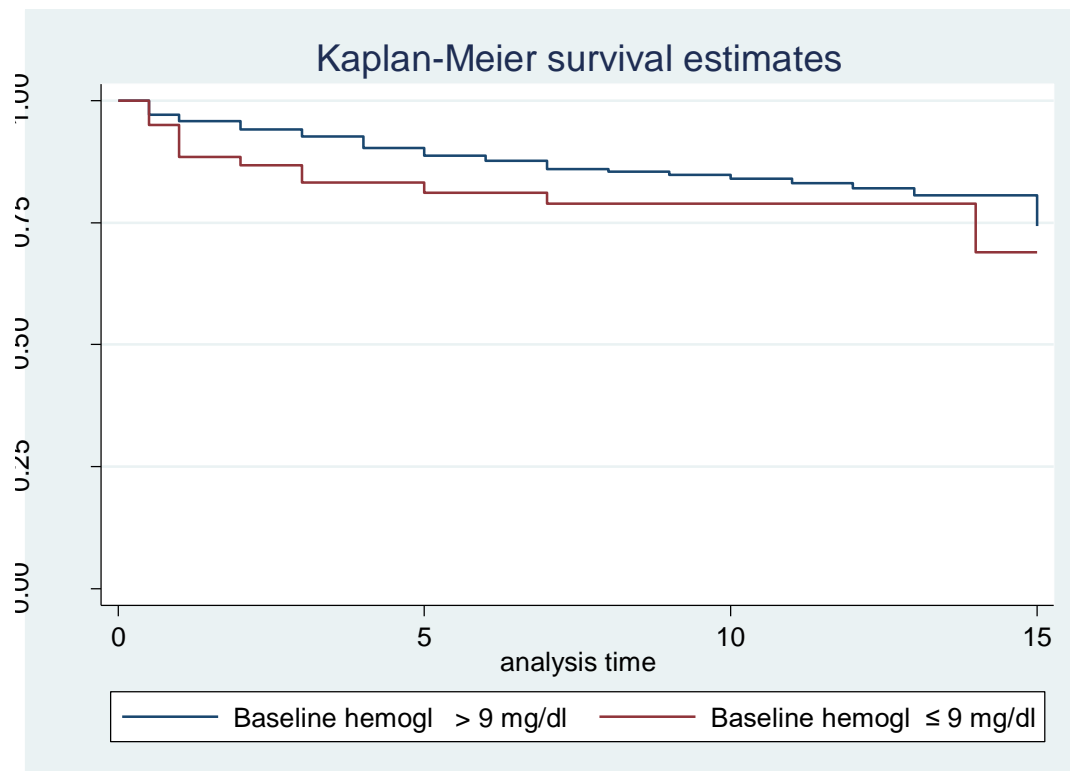
Characteristics	n/N (%)	HR	95%CI [bivariate]	aHR	95%CI [multivariate]
Age of diagnosis, in years					
<1 year	71/302(23.51)	Ref		Ref	
1 a 5 years	145/302(48.01)	0.52	0.27 - 1.00	0.61	0.17-2.19
>5 years	86/302(28.48)	0.27	0.16 - 0.84	0.95	0.12-7.61
Period of diagnostic					
2000 - 2004	42/302(13.91)	Ref		Ref	
2005 - 2009	131/302(43.38)	0.65	0.33 - 1.28	0.51	0.20-1.33
≥ 2010	129/302(42.72)	0.47	0.22 - 1.02	0.26	0.07-0.88
Sex					
Male	148/290(51.03)	0.78	0.44 - 1.38	0.88	0.41-1.88
Female	142/290(48.97)	Ref		Ref	
Home					
Metropolitan area	214/302(70.86)	Ref		Ref	
Another area	88/302(29.14)	1.03	0.56 - 1,91	0.94	0.36-2.43
Baseline viral load, in copies ml					
≤ 100.000	102/302(33.77)	Ref		Ref	
>100000	200/302(66.23)	3.29	1.59-6.80	2.39	0.92-6.20
Stage of infection					
Stage 1	109/275(39.64)	Ref		Ref	
Stage 2	71/ 275(25.82)	0.36	0.15-0.85	1.40	0.57-3.45
Stage 3	95/275(34.55)	0.81	0.44-1.47	0.76	0.06-3.20
Baseline Hemoglobin, in mg/dl					
≤ 9	61/302(20.20)	1.44	0.77 - 2.70	2.27	1.01-5.10
> 9		Ref		Ref	
Age of ART initiation, in months					
< 18 months	69/249(27.71)	Ref.		Ref	
18 to 35 months	46/ 249(18.47)	1.10	0.41 - 0.97	1.50	0.41-5.50
36 to 59 months	42/249(16.87)	0.69	0.22 - 2.15	1.28	0.28-5.85
≥60 months.	92/ 249(36.95)	0.25	0.06 - 0.95	0.46	0.06-3.20

\*Another area: people living in other areas of the country (except the metropolitan area of Asuncion)





**Risk of mortality in children with HIV in Paraguay, stratified by period of diagnostic (2000-2004, 2005-2009,  $\geq 2010$  ).**



**Risk of mortality in children with HIV in Paraguay, stratified by baseline hemoglobin (> 9 mg/dl, ≤9 mg/dl).**

**Anexo 4. Presentación de póster en el STI HIV World Congress en Rio de Janeiro-Brasil.**



## Anexo 5. Publicacion em el Pediatrics Research

nature publishing group

### Abstracts

## Latin American Society for Pediatric Research (LASPR) Selected Abstracts from the LIV Annual Meeting

Encarnación, Paraguay  
October 9–12, 2016

Susana Sanchez (Paraguay), President  
Paulo Cáceres Guido (Argentina), President Elect  
Gerardo Weisstaub (Chile), General Secretary

### Sponsorship Statement

The publication of the selected meeting abstracts was funded by the Latin American Society for Pediatric Research to promote development across disciplines and to improve pediatric care in the region ([www.slaip.org](http://www.slaip.org)).

[doi:10.1038/pr.2016.269](https://doi.org/10.1038/pr.2016.269)

### 1

#### NUTRITIONAL STATUS AND NUTRITIONAL RISK AT HOSPITAL ADMISSION

Arce L<sup>1</sup>, Brennan V<sup>1</sup>, Garcés L<sup>1</sup>, Aello G<sup>1</sup>, Videla J<sup>1</sup>, Rios J<sup>1</sup>, Arnulphi S<sup>1</sup>, Weisstaub G<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital Humberto Nottti, Mendoza, Argentina; <sup>2</sup> Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile

**Background:** Malnutrition or undernourishment when entering the hospital is a cause of risk of negative evolution in pediatric patients. The screening of nutritional risk on admission may constitute a useful tool to detect patients that require early intervention. For the first time in the hospital, a study was done to carry out a nutritional screening.

**Objective:** To learn about the frequency of malnutrition and undernourishment as well as the nutritional risk at hospital admission, through a sample of pediatric patients.

**Methods:** A random sample was taken, chosen from patients in Hospital Nottti (Mendoza, Argentina). After signing an informed consent by parents or guardians, all the individuals were weighed and measured naked, by members of the research team, (previous standardization) at hospital admission and discharge. A nutritional screening was applied (Strong Kids) in the first 48 hours of the admission. Nutritional status and risk were assessed with the applied tools. For the statistical analysis, Fisher Test and Student test were used. The following work was approved by the Commit-

tee to die compared to children on Stage (1 and 2) (HR, 4.19;95% CI, 1.50,11.70), children with hemoglobin level  $\geq 9$  g/dL at baseline have four time more probabilities to die compared to hemoglobin level  $\geq 9$  g/dL (HR, 3.90; 95% CI 1.61, 9.80).

**Conclusions:** The mortality of children with HIV in Paraguay is low. High HIV viral load, late stage and moderate or severe anemia at first diagnosis time, are associated with mortality. Improving prenatal care and pediatric follow-up in an effort to diagnose vertically infected children as early as possible should be an integrated part of the healthcare provided to the child with AIDS, and is very important as an action that may increase survival possibilities to these children.

### 3

#### THE LINK BETWEEN ACADEMIC OUTCOMES AND NUTRITIONAL QUALITY OF SNACKS IN HIGH SCHOOL IN CHILEAN ADOLESCENTS

Correa-Burrows P<sup>1</sup>, Rodríguez Y<sup>1</sup>, Blanco E<sup>1</sup>, Gahagan S<sup>2</sup>, Burrows R<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Nutrition and Food Technology, University of Chile, Santiago, Chile. <sup>2</sup>Child Development and Community Health Division, University of California San Diego, USA.

**Background:** Snacking at school results from choices made by adolescents with little parental control. Excessive consumption of saturated fats and simple carbohydrates in the form of snacks is common among adolescents. These macronutrients have been related to impairment in hippocampal

## NUTRITIONAL STATUS AND NUTRITIONAL RISK AT HOSPITAL ADMISSION

Arce I<sup>1</sup>, Brennan V,<sup>1</sup> Garcés I<sup>1</sup>, Aello G<sup>1</sup>, Videla P<sup>1</sup>, Ríos J<sup>1</sup>, Arnulphi S<sup>1</sup>, Weistaub G<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital Humberto Notti, Mendoza, Argentina; <sup>2</sup> Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile

**Background:** Malnutrition or undernourishment when entering the hospital is a cause of risk of negative evolution in pediatric patients. The screening of nutritional risk on admission may constitute a useful tool to detect patients that require early intervention. For the first time in the hospital, a study was done to carry out a nutritional screening.

**Objective:** To learn about the frequency of malnutrition and undernourishment as well as the nutritional risk at hospital admission, through a sample of pediatric patients.

**Methods:** A random sample was taken, chosen from patients in Hospital Notti (Mendoza, Argentina). After signing an informed consent by parents or guardians, all the individuals were weighed and measured naked, by members of the research team, (previous standardization) at hospital admission and discharge. A nutritional screening was applied (Strong Kids) in the first 48 hours of the admission. Nutritional status and risk were assessed with the applied tools. For the statistical analysis, Fisher Test and Student test were used. The following work was approved by the Committee for Education, Training and Research Hospital Humberto Notti.

**Results:** 134 patients were admitted (59% women), 4 months of age, (1 to 9 months) (medium sized and IQR), and hospitalization lasted 4 days (3 to 7 days). 31% of the patients were younger than a year and 50% of them were hospitalized due to respiratory or gastroenterological pathologies. There were not significant differences in IMC-z at the admission among the groups of higher and lower nutritional risk. On admission, 17% presented acute malnutrition, and 60% presented moderate nutritional risk. Those who suffered from high nutritional risk, went through more frequent pain, change of weight, less eating, diarrhea, and signs of undernourishment, than those who suffered from moderate nutritional risk. (Fisher <0.0001).

**Conclusion:** Malnutrition or undernourishment at hospital admission affects about the 20% of patients and more than half presents moderate nutritional risk. These two observations justify the systematic carrying out of an evaluation of the nutritional status.

## 2

### PREDICTORS OF MORTALITY IN CHILDREN UNDER 15 YEARS OLD WHO ACQUIRED HIV FROM MOTHER TO CHILD TRANSMISSION IN PARAGUAY

Aguilar G<sup>1,2</sup>, Miranda AE<sup>3</sup>, Samudio T<sup>4</sup>, Kawabata A<sup>1</sup>, Muñoz S<sup>4</sup>, Galeano F<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Caaguazú, Paraguay; <sup>2</sup>Universidade Federal Do Espírito Santo (UFES), Brazil; <sup>3</sup>National Program of HIV/AIDS, Asunción, Paraguay; <sup>4</sup>Universidad de la Frontera-Facultad de Medicina, Temuco, Chile; <sup>5</sup>Instituto de Medicina Tropical, Asunción, Paraguay

**Background:** Paraguay has made efforts to improve the response to HIV infection. It is important to assess the impact of interventions in pediatrics.

**Objective:** To estimate predictors of mortality in children who acquired HIV from mother to child transmission (between January 2000 and December 2014).

**Methods:** It was about a birth cohort study among the persons living with HIV infection (PLWH) they were <15 years of age at enrollment. We abstracted data from clinic records, using a standardized form. We obtained the data of death from clinic records and confirmations of deaths from death certificates. We used survival analysis techniques to estimate the incidence of death.

**Results:** 302 subjects were included in the survey. 71.4% younger than six years of age, 51.0% female, 74.3% were from the metropolitan area. There were 52 deaths (17.2% of participants), resulting in an overall mortality rate of 1.86 deaths/100 person-years [95% confidence interval (CI) 1.39, 2.44]. The Children with baseline HIV viral loads >100,000 copies/mL had four times more probabilities to die than children with baseline HIV viral load ≤ 100,000 (HR, 4.47; 95% CI, 1.79, 11.10). Regarding age-stratified staging of disease, children with stage 3 had four times more probabilities

globin level ≤9g/dL at baseline have four time more probabilities to die compared to hemoglobin level ≥ 9g/dL (HR, 3.90; 95% CI 1.61, 9.80).

**Conclusion:** The mortality of children with HIV in Paraguay is low. High HIV viral load, late stage and moderate or severe anemia at first diagnosis time, are associated with mortality. Improving prenatal care and pediatric follow-up in an effort to diagnose vertically infected children as early as possible should be an integrated part of the healthcare provided to the child with AIDS, and is very important as an action that may increase survival possibilities to these children.

## 3

### THE LINK BETWEEN ACADEMIC OUTCOMES AND NUTRITIONAL QUALITY OF SNACKS IN HIGH SCHOOL IN CHILEAN ADOLESCENTS

Correa-Burrows P<sup>1</sup>, Rodríguez Y<sup>1</sup>, Blanco E<sup>2</sup>, Gahagan S<sup>2</sup>, Burrows R<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Nutrition and Food Technology, University of Chile, Santiago, Chile. <sup>2</sup>Child Development and Community Health Division, University of California San Diego, USA.

**Background:** Snacking at school results from choices made by adolescents with little parental control. Excessive consumption of saturated fats and simple carbohydrates in the form of snacks is common among adolescents. These macronutrients have been related to impairment in hippocampal dependent learning and memory processes. Chronic exposure to high fat/high sugar snacks may compromise educational outcomes.

**Objective:** To study the connection between nutritional quality of school snacks and academic results of high school (HS) students in Santiago, Chile.

**Methods:** In a sample of 678 16 year-old, we measured nutritional quality of school snacking using a validated food frequency questionnaire. Snacks were rated: unhealthy, fair or healthy based on saturated fat, fiber, sugar and salt content. Academic results included HS diploma, taking college-admission exams, and standardized HS grade-point average (GPA). To examine the association of nutritional quality of school snacking with academic results we performed logistic regressions and ANCOVA, after controlling sex, weight status, physical activity level, and parental education.

**Results:** The quality of school snacks was healthy in 27% of participants. Mean GPA were 494, 508 and 529 points in unhealthy, fair and healthy snacks, respectively. Of those who completed HS (84%), 68% took the exams for college admission. After controlling other influences, the odds of HS completion (OR: 0.48; 95% CI: 0.26-0.85) and taking college entrance exams (OR: 0.54; 95% CI: 0.33-0.88) were significantly lower among participants who ate unhealthy snacks compared to those who ate healthy snacks. Unhealthy snacks had significantly lower GPA compared to participants who ate healthy snack foods, mean grade difference 34.8 points (95% CI: -54.8; -14.9; d=0.44).

**Conclusion:** Poorer nutritional quality of school snacks was associated with lower academic results in the transition from secondary to higher education. These results confirm earlier studies in industrialized countries, however, results from non-industrialized countries are still needed.

**Funding:** NHBHL-HL088530 and PAI-79140003.

## 4

### C-REACTIVE PROTEIN REFERENCE INTERVALS FOR VERY PRETERM NEWBORNS DURING THE NEONATAL PERIOD

Araujo A<sup>1</sup>, Capra R<sup>1</sup>, Canello P<sup>1</sup>, Cerutti M<sup>1</sup>, Cuestas ME<sup>1</sup>, Cuestas E<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Córdoba, Argentina

**Background:** CRP is a powerful marker for inflammatory processes used for diagnostic and monitoring purposes. There is still no study designed exclusively to establish CRP reference values for very preterm newborns (VFN).

**Objective:** For this reason, we aimed to establish postnatal age specific CRP reference intervals in a representative sample of uncomplicated VFN and describe the changes in plasma CRP levels during the neonatal period.

## **Anexo 6. DIAGNOSTICO LABORATORIAL DE LA INFECCION EN NIÑOS EN EL PARAGUAY.**

### **DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE LA INFECCIÓN VIH EN NIÑOS**

#### **En niños menores de 18 meses**

Los niños nacidos de madres VIH positivas, son seropositivos al nacer, como consecuencia del paso transplacentario de anticuerpos maternos que se pueden detectar hasta 18 meses después del nacimiento.

Las pruebas que detectan anticuerpos no son útiles para el diagnóstico de la infección en menores de 18 meses y por lo tanto se debe recurrir a las pruebas que detectan al propio virus: **TEST VIROLÓGICOS**.

Entre estas se pueden citar el cultivo viral, la antigenemia p24, y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de ADN o ARN viral.

#### **Métodos de diagnóstico de la infección por VIH en niños/as menores de 18 meses:**

- Cuantificación de RNA viral plasmático (PCR). Disponible en el PRONASIDA.
- Detección de DNA proviral (PCR).
- Cultivo de virus VIH (no se realiza en el país).
- Antigenemia p24

En el PRONASIDA, el diagnóstico de la infección se realiza mediante PCR del ARN del virus (carga viral plasmática) . La carga viral plasmática tiene sensibilidad y especificidad similar a la PCR ADN cuando el nivel plasmático de ARN es superior a 10.000 copias/ml.

**La infección por VIH en menores de 18 meses:** es diagnosticada por 2 test virológicos detectables realizados en sangre (excluyendo sangre de cordón) tomada en 2 fechas separadas)

**Fuente:** Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Programa Nacional de control de VIH/sida/ITS. Normas Nacionales de tratamiento antirretroviral en niños. Paraguay 2011.



## Anexo 6, ( continuacion)

Utilizar la PCR de ADN o ARN, para el diagnóstico a los:

-2 meses

-4 meses

### OBSERVACIONES

En caso de tener un resultado detectable repetir inmediatamente el Segundo test.

En el caso que los resultados sean discordantes, se debe tomar una tercera muestra, a los 6 meses de edad.

El diagnóstico de VIH se descarta en base a 2 test virológicos negativos realizadas en muestras de sangre tomadas la primera >1 mes y la segunda > 4meses de edad.

Independientemente del resultado de la carga viral plasmática se debe realizar serología a los 18 meses de edad del niño expuesto.

### En mayores de 18 meses

El diagnóstico será confirmado con la detección de anticuerpos, 2 test de Elisa y un test confirmatorio (Western Blot o inmunofluorescencia).

TABLA 1

Diagnostico serológico en niños VIH

TEST	METODOLOGIA
DE TAMIZAJE	ELISA (ENZIMOINMUNOENSAYO)
DE CONFIRMACION	WESTERN BLOT INMUNOFLORECENCIA INDIRECTA (IFI)

Fuente: Ministerio de Salud Publica y Bienestar Social. Programa Nacional de control de VIH/sida/ITS. Normas Nacionales de tratamiento antirretroviral en niños. Paraguay 2011.

## ANEXO 7

TABLE. HIV infection stage* based on age-specific CD4+ T-lymphocyte count or CD4+ T-lymphocyte percentage of total lymphocytes						
Stage	Age on date of CD4+ T-lymphocyte test					
	<1 yr		1–5 yrs		≥6 yrs	
	Cells/ $\mu$ L	%	Cells/ $\mu$ L	%	Cells/ $\mu$ L	%
1	≥1,500	≥34	≥1,000	≥30	≥500	≥26
2	750–1,499	26–33	500–999	22–29	200–499	14–25
3	<750	<26	<500	<22	<200	<14
<p>* The stage is based primarily on the CD4+ T-lymphocyte count; the CD4+ T-lymphocyte count takes precedence over the CD4 T-lymphocyte percentage, and the percentage is considered only if the count is missing. There are three situations in which the stage is not based on this table: 1) if the criteria for stage 0 are met, the stage is 0 regardless of criteria for other stages (CD4 T-lymphocyte test results and opportunistic illness diagnoses); 2) if the criteria for stage 0 are not met and a stage-3-defining opportunistic illness has been diagnosed (<a href="#">Appendix</a>), then the stage is 3 regardless of CD4 T-lymphocyte test results; or 3) if the criteria for stage 0 are not met and information on the above criteria for other stages is missing, then the stage is classified as unknown.</p>						

## Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection — CDC. United States, 2014